



HAL
open science

Caractérisation phénotypique, diagnostique et pronostique des patients atteints d'amylose cardiaque : élaboration de typologies et modèles prédictifs par méthodes d'apprentissage automatique

Louis Bonnefous

► To cite this version:

Louis Bonnefous. Caractérisation phénotypique, diagnostique et pronostique des patients atteints d'amylose cardiaque : élaboration de typologies et modèles prédictifs par méthodes d'apprentissage automatique. Médecine humaine et pathologie. Université Paris-Est, 2021. Français. NNT : 2021PESC2028 . tel-03477823

HAL Id: tel-03477823

<https://theses.hal.science/tel-03477823>

Submitted on 13 Dec 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITÉ PARIS-EST

ÉCOLE DOCTORALE ED 402 SVS (Sciences de la Vie et de la Santé)

Thèse de doctorat en Pathologie et Recherche Clinique

Louis Bonnefous

**Caractérisation phénotypique, diagnostique et pronostique
des patients atteints d'amylose cardiaque. Élaboration de
typologie et modèles prédictifs par méthodes
d'apprentissage automatique.**

Thèse dirigée par :

Monsieur le Professeur Etienne AUDUREAU

Monsieur le Professeur Thibaud DAMY

Thèse soutenue publiquement le 7 juillet 2021

Jury :

Monsieur Onnik AGBULUT	Professeur	Examineur
Monsieur Etienne AUDUREAU	Professeur	Directeur
Monsieur Thibaud DAMY	Professeur	Co-directeur
Monsieur Thomas GUYET	Maître de Conférence	Rapporteur
Monsieur Denis MESTIVIER	Professeur	Examineur
Madame Dania MOHTY	Professeur	Rapporteur

RÉSUMÉ

Caractérisation phénotypique, diagnostique et pronostique des patients atteints d'amylose cardiaque. Élaboration de typologie et modèles prédictifs par méthodes d'apprentissage automatique.

CONTEXTE

Les amyloses cardiaques (AC) sont liées à l'infiltration du myocarde par des fibrilles amyloïdes. L'absence d'outils de diagnostic précoce, l'hétérogénéité de l'expression (maladies multisystémiques) et la méconnaissance des modalités de sa prise en charge par les professionnels de santé, entraînent des retards au diagnostic et une aggravation du pronostic de ces maladies qui seraient de plus, particulièrement sous-diagnostiquées. Il existe donc un besoin actuel fort de mieux caractériser ces maladies. Dans ce cadre, l'utilisation d'approches en apprentissage automatique, encore peu exploitées dans le domaine biomédical et plus particulièrement dans l'amylose, pourrait présenter des avantages intéressants pour l'analyse de ces données hétérogènes et l'optimisation des capacités de prédiction.

OBJECTIFS

Les objectifs de cette recherche étaient [1] d'identifier des profils homogènes de patients caractérisés par leurs phénotypes clinique, biologique et cardiaque, [2] de développer de nouveaux modèles diagnostiques sur la base de caractéristiques pouvant être facilement examinables en clinique, [3] de développer de nouveaux modèles pronostiques afin d'identifier les patients les plus à risque.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Le travail de thèse s'est appuyé sur l'analyse des données de N=1000+ patients du Centre de Référence National des Amyloses Cardiaques, Hôpital Henri Mondor avec suspicion ou diagnostic établi d'AC. Des méthodes d'analyse de données en apprentissage automatique ont été exploitées pour réaliser les différents objectifs de la thèse, incluant :

- [1] des techniques non supervisées de type clustering s'appuyant sur la production de cartes auto-organisatrices.
- [2,3] des techniques supervisées de type modèles de régression multivariés, arbres décisionnels simples et modèles ensemblistes de type *random forests* ou *extreme gradient boosting*.

RÉSULTATS PRINCIPAUX

[1] 7 profils phénotypiques distincts de patients ont été identifiés. Au sein de la plupart de ces profils, une hétérogénéité importante des types d'AC était souvent observée, illustrant la complexité d'expression des AC. 3 profils phénotypiques distincts de patients principalement ATTRwt ont été révélés, se distinguant notamment par des biomarqueurs cardiaques et des facteurs de risque cardiovasculaires différenciés, ainsi que par des disparités importantes de pronostic. Ces résultats pourraient donc suggérer une prise en charge différenciée des ATTRwt selon la gravité de leur atteinte cardiaque.

[2] Les modèles prédictifs développés vis-à-vis du diagnostic ont permis de confirmer l'importance des symptômes cliniques connus comme étant d'alerte en AC (atteinte cutanéomuqueuse, infiltration des téguments, neuropathie périphérique, surdité), quelle que soit l'approche supervisée employée. Un modèle en *random forest* capable de prédire le diagnostic (AL ou ATTRv ou ATTRwt ou sans AC) avec une précision de 71,1% (validation interne) sur la base de caractéristiques examinables facilement en clinique a été proposé en tant qu'outil d'aide à l'orientation rapide des patients avant réalisation d'examen de confirmation du diagnostic.

[3] L'analyse pronostique a permis de montrer l'intérêt à développer un modèle global, pertinent quel que soit le sous-type d'AC. Parmi les facteurs pronostiques candidats, hs-cTnT, NT-proBNP, la PAS et les GGT représentaient les facteurs les plus prédictifs pour la mortalité. Un modèle multivarié de Cox à risques proportionnels, concordant à 72,7% (validation externe) sur la survie à 3 ans, a été proposé et implémenté dans une application web à destination des professionnels de santé comme outil d'aide à l'évaluation pronostique.

CONCLUSIONS

En mettant en œuvre des approches statistiques et d'apprentissage automatique, ce travail de thèse a permis de d'améliorer la connaissance des présentations phénotypiques de l'amylose cardiaque, et de développer de nouveaux outils d'aide au diagnostic et pronostic à destination des professionnels de santé.

MOTS CLEFS : Amylose cardiaque ; amylose à chaîne légère ; amylose à transthyrétine héréditaire ; amylose à transthyrétine sénile ; phénotype ; diagnostique ; pronostic ; science des données ; apprentissage automatique.

ABSTRACT

Phenotypic, diagnostic and prognostic characterization of patients with cardiac amyloidosis : typologies and predictive models using machine learning methods.

BACKGROUND

Cardiac amyloidosis (CA) is related to the infiltration of the myocardium by amyloid fibrils. The absence of early diagnosis tools, the heterogeneity of expression (multisystemic diseases) and the lack of knowledge of the modalities of its management by health professionals, lead to delays in diagnosis and a worsening of the prognosis of these diseases, which are also particularly under-diagnosed. There is therefore a strong current need to better characterise these diseases. In this context, the use of machine learning approaches, which are still little used in the biomedical field and more particularly in amyloidosis, could offer interesting advantages for the analysis of these heterogeneous data and the optimisation of prediction capacities.

OBJECTIVES

The objectives of this research were [1] to identify homogeneous profiles of patients characterised by their clinical, biological and cardiac phenotypes, [2] to develop new diagnostic models based on characteristics that can be easily examined in the clinic, [3] to develop new prognostic models to identify the patients most at risk.

MATERIALS AND METHODS

The thesis work was based on the analysis of data from N=1000+ patients from the National Reference Centre for Cardiac Amyloidosis, Henri Mondor Hospital with suspected or established CA. Machine learning data analysis methods were exploited to achieve the different objectives of the thesis, including : [1] unsupervised clustering techniques based on the production of self-organizing maps. [2,3] supervised techniques such as multivariate regression models, simple decision trees and random forest or extreme gradient boosting models.

MAIN RESULTS

[1] 7 distinct phenotypic profiles of patients were identified. Within most of these profiles, significant heterogeneity of CA types was often observed, illustrating the complexity of CA expression. 3 distinct phenotypic profiles of predominantly ATTRwt patients were revealed, distinguished in particular by differentiated cardiac biomarkers and cardiovascular risk factors, as well as by significant prognostic disparities. These results could therefore suggest a differentiated management of ATTRwt according to the severity of their cardiac involvement.

[2] The predictive models developed for diagnosis have confirmed the importance of the clinical symptoms known to be warning signs in CA (mucocutaneous involvement, teguments infiltration, peripheral neuropathy, deafness), whatever the supervised approach used. A random forest model capable of predicting the diagnosis (AL or ATTRv or ATTRwt or no CA) with an accuracy of 71.1% (internal validation) on the basis of features that can be easily examined in the clinic, has been proposed as a tool to help in the rapid referral of patients before diagnostic validation tests are carried out.

ne

CONCLUSIONS

By implementing statistical and machine learning approaches, this thesis work has allowed to improve the knowledge of phenotypic presentations of cardiac amyloidosis, and to develop new diagnostic and prognostic tools for health professionals.

KEYWORDS : Cardiac amyloidosis; light chain amyloidosis; hereditary transthyretin amyloidosis; senile transthyretin amyloidosis; phenotype; diagnosis; prognosis; data science; machine learning.

FINANCEMENT

Cette thèse a été réalisée grâce au financement de l'entreprise GlaxoSmithKline (GSK) dans le cadre du dispositif CIFRE (Convention Industrielle de Financement par la Recherche).

EQUIPE D'ACCUEIL

Equipe *Clinical Epidemiology and Ageing* (CEpiA), Institut Mondor de Recherche Biomédicale (IMRB), INSERM U955, Université Paris-Est (UPEC).

Adresse: Service de Santé Publique, Hôpital Henri Mondor, 1 rue Gustave Eiffel, F-94010 Créteil Cedex.

REMERCIEMENTS

Je tiens à exprimer mes plus sincères remerciements

Au Professeur Etienne Audureau, pour avoir été un directeur de thèse de choix au cours de ces trois ans. Tu as été un élément essentiel de la réalisation de cette thèse. Ton expertise, ta bienveillance, ta disponibilité et ta sérénité sont des qualités qui sont particulièrement appréciables pour tout doctorant et plus largement, pour toute personne travaillant avec toi. Je me suis reconnu dans ta capacité de fonctionner et cela nous a permis, je pense, d'avancer à très bon rythme dans d'excellentes conditions. Un grand merci Etienne!

Au Professeur Thibaud Damy, pour avoir été un co-directeur de thèse également si privilégié. Merci pour l'ensemble des choses que vous faites pour vos patients et votre équipe. Vous m'avez accueilli au sein de votre service en début de thèse et j'en garde de très bons souvenirs. Merci pour votre disponibilité malgré votre emploi du temps très chargé. Cette thèse a également pu bien avancer sous votre impulsion. Je tiens également à remercier l'ensemble de l'équipe cardio que je ne vois plus tellement désormais mais avec laquelle j'ai partagé de très bons moments en début de thèse.

À l'entreprise GlaxoSmithKline (GSK) pour le financement de cette bourse de doctorat. Je les remercie pour leur confiance et le soutien matériel qu'ils m'ont apportés durant ces trois ans et qui a permis la réalisation de cette thèse. Je tiens en particulier à remercier ma responsable Anne-Charlotte De Gouville, pour sa grande gentillesse et son accueil au sein du siège.

A l'ensemble de l'équipe de Santé Publique, pour votre accueil au sein du service, votre bienveillance constante et pour vos rires échangés en salle de pause. Cette thèse a pu se dérouler sous d'excellentes dispositions grâce à vous.

Au Professeur Dania Mohty et à M. Thomas Guyet pour m'avoir fait l'honneur d'accepter le rôle de rapporteurs de cette thèse. Trouvez ici le témoignage de ma reconnaissance.

Au Professeur Denis Mestivier et Onnik Agbulut pour m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger ce travail. Soyez assurées de ma gratitude.

À l'École Doctorale de Sciences de la Vie et de la Santé, à sa directrice Mme Pascale Fanen, pour leur disponibilité et l'attention qu'ils accordent à chaque doctorant.

À ma famille, ma copine et mes amis, pour leur soutien sans faille et encouragements, à mes proches et tous ceux que je porte dans mon cœur.

À Papy qui m'a transmis le goût pour les sciences.

LISTE DES PUBLICATIONS SCIENTIFIQUES

Publication #1

- Bonnefous L, Kharoubi M, Bézard M, Oghina S, Le Bras F, Poullot E, Molinier-Frenkel V, Fanen P, Deux JF, Audard V, Itti E, Damy T, Audureau E.
Assessing cardiac amyloidosis subtypes by unsupervised phenotype clustering analysis: implications for diagnosis and risk stratification. *Article soumis* (Journal of the American College of Cardiology).

Publication #2

- Bonnefous L, Gillmore J, Audureau E, Damy T.
Development and external validation of a global prognostic scoring system in patients with cardiac amyloidosis. *Article soumis* (Journal of the American College of Cardiology: Heart Failure).

Publication #3

- Bonnefous L, Damy T, Audureau E.
Development and internal validation of a diagnostic scoring system in patients with suspicion of cardiac amyloidosis. *En cours de finalisation*.

TRAVAUX ASSOCIÉS À LA THÈSE

Publication

- Bonnefous L, Bezard M, Bodez D, Berthelot E, Pezel T, Gauthier J, Beauvais F, Mansourati J, Koukoui F, Roubille F, Barigou A, Trochu JN, Le Helloco A, Gibelin P, Chong-Nguyen C, Bauer F, Vergeylen U, Gellen B, Audureau E, Damy T.
Clinical and treatment characteristics of patients with Heart Failure – A clustering analysis of 2098 patients from the French survey OFICSEL (Observatoire Français de l'Insuffisance Cardiaque et du Sel). *En cours de soumission*.

Poster commenté

- Bonnefous L, Bezard M, Bodez D, Berthelot E, Pezel T, Gauthier J, Beauvais F, Mansourati J, Koukoui F, Roubille F, Barigou A, Trochu JN, Le Helloco A, Gibelin P, Chong-Nguyen C, Bauer F, Vergeylen U, Gellen B, Audureau E, Damy T.
Clinical and treatment characteristics of patients with Heart Failure – A clustering analysis of 2098 patients from the French survey OFICSEL (Observatoire Français de l'Insuffisance Cardiaque et du Sel). *14ème édition des Journées Francophone de l'Insuffisance Cardiaque (JFIC) (Lille) & 29ème édition des Journées Européennes de la Société Française de Cardiologie (Paris)*.

LISTE DES ABBREVIATIONS

Ordre alphabétique

AC : amylose cardiaque
AL : amylose à chaînes légères d'immunoglobuline
ALAT : alanine aminotransférase
ATTR : amylose à transthyrétine
ATTRv : amylose à transthyrétine héréditaire ou mutée ('hereditary variant')
ATTRwt : amylose à transthyrétine sauvage ou sénile ('wild-type')
CLL : chaînes légères libres (d'immunoglobulines)
CMH : cardiomyopathie hypertrophique
DAI : défibrillateur automatique implantable
ECG : électrocardiogramme
ETT : échocardiographie trans-thoracique
FC : Fréquence cardiaque
FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche
GGT : gamma-glutamyltransférase
H/R : épaisseur pariétale relative
cTnT : troponine cardiaque T
hs-cTnT : troponine cardiaque T hyper sensible (de 5ème génération)
IA : Intelligence artificielle
ICFEP : insuffisance cardiaque avec préservation de la fraction d'éjection
IMC : indice masse corporelle
HVG : hypertrophie ventriculaire gauche
IRM : imagerie par résonance magnétique
ML : machine learning
MCV : maladies cardiovasculaires
MGCS : Gammapathie Monoclonale Cliniquement Significative
PAS : pression artérielle systolique
PR : mesure du complexe PR à l'ECG
QRS : mesure du complexe QRS à l'ECG
SIV : (épaisseur du) septum inter-ventriculaire
TEP : tomographie par émission de positons
TTR : transthyrétine (protéine ; gène)
VG : ventricule gauche

TABLE DES MATIERES

CHAPITRE 1.....	Introduction générale
13	
1.1 Les amyloses cardiaques	14
1.1.1 Définition et différents types	14
1.1.2 Atteintes cardiaques principales des amyloses cardiaques	16
1.1.3 Atteintes extra cardiaques principales des amyloses cardiaques	18
1.1.4 Eléments épidémiologiques	21
1.2 Difficultés rencontrées	23
1.3 Intérêt des méthodes d'analyse de données par apprentissage automatique.....	24
1.4 Etat de l'art des outils d'aide à la caractérisation des amyloses cardiaques.....	26
1.5 Hypothèse et problématique	31
CHAPITRE 2.....	Objectifs de la recherche
32	
2.1 Objectif général.....	33
2.2 Objectifs spécifiques.....	33
CHAPITRE 3.....	Matériel et méthodologie générale
34	
3.1 Sources et nature des données	35
3.1.1 Le Centre de Référence National des Amyloses Cardiaques.....	35
3.1.2 Nature des données analysées	35
3.1.3 Évaluation du diagnostic.....	36
3.1.4 Évaluation du pronostic	37
3.1.5 Variables caractéristiques utilisées	37
3.1.6 Critères de définition détaillés.....	39
3.2 Aspects statistiques.....	42
3.2.1 Introduction.....	42
3.2.2 Approches supervisées.....	43
3.2.3 Approches non supervisées	54
3.2.4 Démarche générale de construction et d'évaluation des modèles	61
3.3 Analyses statistiques descriptives	65
3.4 Logiciel d'analyse et bibliothèques utilisées	65
CHAPITRE 4 Typologie phénotypique sans à priori des patients adressés pour suspicion d'amylose cardiaque.....	66
4.1 Résumé	67
4.2 Introduction	68
4.3 Méthodes	69
4.3.1 Population source et données caractéristiques.....	69
4.3.2 Analyses statistiques.....	69
4.4 Résultats	72
Légende	81
Discussion.....	86
Conclusion.....	90

CHAPITRE 5.....	Analyses prédictives pour le diagnostic d'amylose cardiaque pour suspicion d'amylose cardiaque.....	91
5.1	Résumé	92
5.2	Introduction	93
5.3	Méthodes	94
5.3.1	Population source et données caractéristiques.....	94
5.3.2	Analyses statistiques.....	94
5.4	Résultats	97
5.5	Discussion	108
5.6	Conclusion	112
CHAPITRE 6.....	Analyse prédictive pronostique de la maladie	113
6.1	Résumé	114
6.2	Introduction	115
6.3	Méthodes	117
6.3.1	Population étudiée dans la cohorte de dérivation	117
6.3.2	Critères diagnostiques.....	117
6.3.3	Cohorte de validation externe.....	117
6.3.4	Collecte des données	118
6.3.5	Analyses statistiques.....	119
6.4	Résultats	121
6.5	Discussion	133
6.6	Conclusion	137
CHAPITRE 7.....	Discussion générale	138
7.1	Rappel des résultats principaux	139
7.2	Perspectives médicales dans la prise en charge des AC	141
7.3	IA et médecine : perspectives et défis	144
CHAPITRE 8.....	Références	151
CHAPITRE 9.....	Annexes	161
	- <i>Assessing cardiac amyloidosis subtypes by unsupervised phenotype clustering analysis: implications for diagnosis and risk stratification.</i>	
	- <i>Development and internal validation of a diagnostic scoring system in patients with suspicion of cardiac amyloidosis.</i>	

LISTE DES TABLEAUX

Table 1. Variables caractéristiques utilisées pour la réalisation des analyses	40
Table 2. Caractéristiques des patients dans leur ensemble et selon le diagnostic établi.	73
Table 3. Caractéristiques des patients selon les clusters identifiés par les cartes auto-organisatrices (SOMs).....	78
Table 4. Résumé des principales caractéristiques des sept clusters identifiés par les SOMs.....	80
Table 5. Caractéristiques des patients en fonction du diagnostic d'amylose cardiaque ..	98
Table 6. Caractéristiques générales des échantillons de développement et de validation	99
Table 7. Prédicteurs du diagnostic (référence - Pas d'AC), résultats en analyse univariée, set de développement (N=861).....	101
Table 8. Prédicteurs du diagnostic (référence - Pas d'AC), résultats en analyse multivariée, set de développement (N=861).....	102
Table 9. Performances de discrimination des modèles de prédiction développés	107
Table 10. Caractéristiques des patients dans les cohortes de développement et validation.....	122
Table 11. Caractéristiques des patients dans les cohortes de développement et validation : résultats par sous-type d'amylose.	123
Table 12. Facteurs prédictifs pour la survie globale : résultats d'analyses univariée et multivariée par modèle de Cox à risques proportionnels (N=1106 ; cohorte de développement).....	128
Table 13. Indices de performance de discrimination (Harrel's C-indexes) des modèles développés : performances brutes et après validation externe.	129
Table 14. Indices de performance de discrimination (Harrel's C-indexes) des modèles développés par sous-type d'amylose après validation externe.....	129

LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Algorithme d'aide à la décision diagnostique des AC (Gillmore, 2016)	26
Figure 2.	Courbes de survie en fonction des catégories de risques prédites par le staging de Kumar et al (2019) pour l'amylose AL	28
Figure 3.	Courbes de survie en fonction des catégories de risques prédites par le staging de Grogan et al (2016) pour l'amylose ATTRwt	29
Figure 4.	Courbes de survie en fonction des catégories de risques prédites par le staging de Gillmore et al (2018) pour les amyloses ATTR.....	30
Figure 5.	Illustration de la structure d'un arbre décisionnel	46
Figure 6.	Biais et fluctuations aléatoires.	49
Figure 7.	Illustration des différences entre modèle simple, modèle ensembliste en <i>bagging</i> et modèle ensembliste en <i>boosting</i>	52
Figure 8.	Illustration simplifiée du principe d'un neurone artificiel.....	55
Figure 9.	Illustration de l'architecture typique d'un réseau de Kohonen (réseau de neurones en simple couche)	56
Figure 10.	Compétition entre les neurones i et j de la carte auto-organisatrice	57
Figure 11.	Espace d'entrée (6 premières observations)	58
Figure 12.	Assignement des observations (pays du monde) à un neurone de la carte :	58
Figure 13.	Représentation de la carte « croissance annuelle »	58
Figure 14.	Aspect de la carte auto-adaptative après utilisation du package Numero (R)	59
Figure 15.	Établissement des clusters en fonction des résultats des cartes des variables caractéristiques.....	60
Figure 16.	Distribution en boxplots des caractéristiques continues des patients selon le diagnostic établi (A) et les groupes identifiés par les cartes auto-organisées (B)	75
Figure 17.	Résultats de l'analyse de clustering par les SOMs	81
Figure 18.	Diagramme d'accords pour illustrer les relations entre les phénotypes cliniques identifiés par l'analyse de clustering et le diagnostic final d'amylose cardiaque.	82
Figure 19.	Représentations par biplots des principales caractéristiques des patients selon le diagnostic établi final (A) et les clusters identifiés par les SOMs (B).....	83
Figure 20.	Courbes de Kaplan-Meier de survie globale selon le diagnostic établi (A) et les clusters identifiés par les SOMs (B).....	85
Figure 21.	Forest plot des odds ratios ajustés obtenus en analyse multivariée selon le diagnostic établi (référence : pas d'amylose cardiaque)	103
Figure 22.	Arbre décisionnel de prédiction du diagnostic établi.....	105
Figure 23.	Diagrammes d'importances relatives des variables des modèles ensemblistes en random forest et en extreme gradient boosting.	106
Figure 24.	Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale en fonction du sous-type d'amylose	124
Figure 25.	Modèle de prédiction de la survie globale par arbre décisionnel simple (approche de partitionnement récursif).	130
Figure 26.	Sélection des facteurs prédictifs les plus influents au sein du modèle de prédiction par forêt aléatoire : résultats classés selon la mesure d'importance relative des variables (VIMP)	131
Figure 27.	Courbes de Kaplan-Meier pour la survie globale en fonction de la probabilité de survie à 3 ans prédite par le modèle multivarié de Cox à risques proportionnels.	132

CHAPITRE 1

Introduction générale

Les amyloses sont un ensemble de maladies caractérisées par l'accumulation d'une protéine anormale, mal repliée dans les tissus et organes, affectant leur forme et leur fonctionnement. Les amyloses constituent un problème de santé particulièrement invalidant pour le patient atteint et dont le pronostic est sévère. Différents organes peuvent être affectés, dont le cœur, les reins, le foie, le système digestif et le système nerveux (1). Les amyloses présentant des atteintes à prédominance cardiaque sont regroupées sous la famille des amyloses dites cardiaques (Amyloses Cardiaques), abrégées ci-après AC.

L'absence de diagnostic ou le retard au diagnostic sont fréquents dans les amyloses cardiaques et aggravent le pronostic. Le développement de nouveaux outils/méthodes permettant une meilleure caractérisation de la maladie est de ce fait nécessaire (2,3). C'est dans ce contexte que l'apport des méthodes d'apprentissage automatique (*machine learning*) sera exploré.

1.1 LES AMYLOSES CARDIAQUES

1.1.1 Définition et différents types

Les amyloses cardiaques sont des pathologies causées par des dépôts extracellulaires de protéines mal repliées dans les tissus et organes du système cardiaque. Les protéines ont une structure instable qui fait qu'elles peuvent être mal repliées. Quand c'est le cas, ces protéines s'agrègent et se déposent sous forme de fibrilles amyloïdes. Ces dépôts empêchent notamment le cœur de fonctionner correctement et réduit ses capacités premières (capacité de pompe) (2).

Plus de 100 protéines peuvent former des fibrilles amyloïdes, et la classification des amyloses est basée sur la protéine précurseur.

- **Forme AL** : les amyloses cardiaques peuvent être causées par des chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales mal repliées provenant d'une prolifération clonale anormale de cellules plasmatiques (4). Dans ce contexte, les chaînes libres d'immunoglobuline qui sont mal repliées participent à la formation des fibrilles

amyloïdes dans le cœur. On parle alors d'amyloses à chaînes légères libres (Amyloidosis Light-chain), abrégées ci-après **AL**.

- **Formes TTR :** les amyloses cardiaques peuvent aussi être causées par un repliement anormal de la transthyrétine (anciennement appelée pré-albumine), abrégée ci-après TTR. Cette protéine, synthétisée par le foie et circulant sous forme de tétramère stable est normalement impliquée dans le transport de l'hormone thyroxine et de la protéine de liaison au rétinol (5). On parle alors d'amyloses à transthyrétine (*Amyloidosis TransThyRetin*), abrégées ATTR. La protéine TTR peut connaître une modification au niveau de sa stabilité thermodynamique, cette modification pouvant se produire dans le cadre d'une **mutation** ou au cours du **vieillessement** (6). Pour ces ATTR, une forme héréditaire existe : (ATTR variant), abrégée ci-après **ATTRv**, ainsi qu'une forme acquise avec l'âge, sénile ou encore dite 'sauvage' : (ATTR wild-type), abrégée ci-après **ATTRwt**.
- **Forme héréditaire :** Le gène de la transthyrétine (TTR) est situé sur le chromosome 18 et contient quatre exons et cinq introns. Plus de 120 mutations sont identifiées dans le gène TTR, dont la plupart codent pour des variants pathogènes de TTR avec un potentiel amyloïdogène accru. Cependant, seules quelques-unes de ces variantes sont responsables de la majorité des cas d'ATTR héréditaire dans le monde. En fonction de la mutation, le phénotype peut être plutôt neurologique, cardiaque ou mixte (7). La mutation la plus prévalente des formes prédominantes neurologiques est **Val30Met** (p.V50M). Elle est la cause la plus fréquente de polyneuropathie amyloïde familiale dans le monde, avec de grands foyers au Portugal, au Japon et en Suède. La pathologie se manifeste en particulier chez les patients de moins de 50 ans, bien qu'elle peut survenir chez les sujets plus âgés (8). La mutation la plus prévalente des formes prédominantes cardiaques est **Val122Ile** (p.V142I). Environ 4% des Afro-Américains et probablement une proportion similaire d'Afro-Caribéens sont hétérozygotes pour cette mutation, ce qui semble être associé à un risque considérablement accru de développer une amylose ATTR cardiaque tardive qui est cliniquement impossible à distinguer de la forme de type sauvage. L'hérédité est autosomique dominante avec une pénétrance variable. La corrélation entre génotype et phénotype est forte pour certaines mutations, alors qu'avec d'autres, les caractéristiques cliniques peuvent varier considérablement, même au sein d'une

même famille. L'apparition de la maladie se produit le plus souvent après l'âge de 50 ans.

- **Forme sénile** : L'ATTRwt n'est pas héréditaire. Elle est une maladie presque exclusivement masculine, signalée à l'origine chez les personnes âgées de 80 ans et plus.

Ces 3 sous-types d'amyloses (AL, ATTRv, ATTRwt) sont reconnues comme présentant des formes prédominantes cardiaques et constituent donc les amyloses dites cardiaques (AC) (4,5,9).

Nous décrirons dans les paragraphes suivants les atteintes cardiaques et extra cardiaques principales de ces pathologies.

1.1.2 Atteintes cardiaques principales des amyloses cardiaques

La plupart des patients atteints d'amylose cardiaque ont une atteinte cardiaque relevant d'une insuffisance cardiaque, d'anomalies de conduction et/ou de cardiomyopathies liées à l'infiltration amyloïde des structures myocardiques. L'effet cardiotoxique exercé par les agrégats amyloïdes contribue également au dysfonctionnement cardiaque des patients. La sévérité du pronostic des patients est principalement déterminée par la gravité de leur dysfonctionnement cardiaque (10). Les atteintes cardiaques les plus courantes, éléments de caractérisation phénotypique et diagnostique des patients AC, sont détaillées ci-après.

- **La fixation cardiaque intense observée à la scintigraphie osseuse** constitue une atteinte cardiaque systématique des amyloses ATTR, liée à l'accumulation des dépôts dans cet organe. L'absorption myocardique de ^{99m}Tc-DPD (traceur osseux) à la scintigraphie osseuse permet ainsi d'être un élément de validation du diagnostic d'ATTR (11–15).
- **L'hypertrophie du septum interventriculaire**, secondaire aux dépôts amyloïde dans l'interstice est également très couramment décrite en AC (16). Cette

hypertrophie se révèle à l'Echographie cardiaque Trans-Thoracique (ETT). L'hypertrophie est en réalité souvent généralisée à la plupart des structures du myocarde. Chez les patients atteints d'AL, elle est particulièrement présente au niveau valvulaire gauche (17).

- **La rigidité du myocarde**, mesurée également à l'ETT par l'intermédiaire du strain (compliance), est un élément également classique de caractérisation des AC. Elle est secondaire à l'hypertrophie de l'appareil cardiaque. L'infiltration amyloïde conduit à une augmentation de l'épaisseur de la paroi biventriculaire (notamment du ventricule gauche), ce qui affecte négativement sa compliance (la distensibilité lors de la diastole) et entraîne un dysfonctionnement diastolique. Cette rigidité du myocarde peut également être due à une hypertrophie musculaire qui a également un impact négatif sur la compliance du ventricule gauche (16,18).
- **Au niveau de l'activité électrique du cœur**, l'hypertrophie de l'appareil cardiaque favorise la présence de *microvoltages* des ondes/complexes QRS à l'ECG (amplitudes faibles des complexes QRS ou pseudo-ondes Q observées) (16).
- **Les arythmies** (notamment la fibrillation atriale) représentent une atteinte cardiaque connue des amyloses cardiaques. Si la fibrillation atriale est secondaire à l'infiltration amyloïde dans les auricules, le mécanisme exact des arythmies en général en AC est assez peu défini et est susceptible d'être multifactoriel (19).
- **Les petites artérioles du cœur** peuvent également constituer une cible en cas d'amylose cardiaque, les dépôts amyloïdes s'accumulant à l'intérieur ou autour de ces artérioles. Ces dépôts peuvent provoquer un infarctus du myocarde ou une angine de poitrine (20). L'amylose est associée à une augmentation de thrombose intracardiaque source d'embolie artérielle ou d'embolie pulmonaire (2,21).

Comme dans la plupart des atteintes cardiaques, deux familles de biomarqueurs biologiques sont particulièrement étudiées pour le suivi de la fonction cardiaque des patients atteints d'amylose cardiaque (22):

- **La concentration en troponines** : les troponines sont des protéines présentes dans les muscles cardiaques et squelettiques. Lorsque le cœur est endommagé, il libère de la troponine dans la circulation sanguine.
- **La concentration en NT-proBNP** : les NT-proBNP sont les protéines natriurétiques de type B de la pro-hormone N-terminale (fragment du peptide natriurétique (BNP)). Leur sécrétion est assurée par le cœur et leur rôle est d'aider à l'apport du sang dans l'ensemble du corps.

1.1.3 Atteintes extra cardiaques principales des amyloses cardiaques

Les amyloses cardiaques étant multisystémiques, les atteintes extra cardiaques sont de nature très diverses et nombreuses. Elles sont souvent la conséquence de la dysfonction générale de l'appareil cardiaque ou la conséquence de l'accumulation de dépôts amyloïdes dans les organes liés.

- **Les gammopathies sous-jacentes** (monoclonales, myélomes multiples), représentent des atteintes extra cardiaques caractéristiques des amyloses cardiaques, plus spécifiquement des patients atteints d'AL qui en présentent systématiquement une (élément de validation du diagnostic d'AL). Lors de l'utilisation de dosages sensibles, l'immunoglobuline monoclonale ou les chaînes libres peuvent être identifiées dans le sérum et/ou l'urine d'au moins 95% des patients. Cependant, ces éléments ne sont souvent pas observés dans l'électrophorèse sérique de routine. Le fait de ne pas pouvoir détecter de clone représente ainsi une problématique en matière de diagnostic de AL (23). La gammopathie sous-jacente est la cause de la pathologie dans l'AL, les chaînes légères d'immunoglobulines monoclonales mal repliées provenant de la prolifération clonale anormale de cellules plasmatisques de la gammopathie (4,29). Les gammopathies sous-jacentes les plus fréquentes des amyloses cardiaques sont les gammopathies monoclonales de signification clinique (MGCS), états précancéreux marqués généralement par un trouble plasmocytaire. Des atteintes extra cardiaques courantes des amyloses cardiaques sont donc les symptômes résultant d'une gammopathie sous-jacente comme une perte de poids inexplicée, une réponse à l'effort impactée (fatigue, essoufflement), une satiété précoce, etc. Ces symptômes, et

par conséquent la présence d'une gammopathie sous-jacente, sont associés donc à un risque accru de développement d'AL. Une étude ayant observée la présence de MGCS chez des patients AL a permis de révéler que la prévalence de MGCS augmente qui plus est avec l'âge (25).

- **La fatigue et l'essoufflement** sont également des symptômes cliniques très couramment retrouvés chez les amyloses cardiaques sans gammopathie sous-jacente. Ces symptômes sont liés au dysfonctionnement général de l'appareil cardiaque des patients et notamment de la capacité de pompe.
- **Des atteintes digestives ou vasculaires dysautonomiques** (dysfonctions digestives, hypotensions orthostatiques, diarrhées, dysfonctions érectiles) sont également connues des amyloses cardiaques et notamment des AL (24). Elles sont liées également au dysfonctionnement général de l'appareil cardiovasculaire des patients.
- **L'atteinte neuropathique**, notamment périphérique, est une caractéristique chez les ATTRv et en particulier chez les phénotypes plutôt neurologique (ATTRv – V30M). La neuropathie dans l'amyloïde provient d'une démyélinisation au niveau des axones des neurones. Elle peut entraîner alors plusieurs atteintes caractéristiques de type neuropathies sensorielles (fourmillements, engourdissements ou douleurs au niveau des extrémités), syncopes/hypotensions orthostatiques voire syndromes d'hyperviscosité pouvant entraîner un accident vasculaire cérébral (26,27). Elle est souvent accompagnée d'une dysesthésie ou d'une paresthésie. La neuropathie autonome est considérée comme un indice diagnostique à considérer. Elle se manifeste par une hypotension orthostatique et est souvent accompagnée de syndromes liés à une dysautonomie (diarrhées, dysfonctions érectiles) (28).
- De nombreuses atteintes extra cardiaques résultent par ailleurs directement de la prolifération des dépôts amyloïdes dans les organes liés. Ainsi les atteintes **néphrotiques, spléniques** et plus particulièrement les atteintes **hépatiques** sont courantes en amylose cardiaque et peuvent engendrer des organomégalies (28). Les

dysfonctionnements peuvent être révélés par des protéinuries adaptées. Dans le cas de l'atteinte hépatique, sont ainsi utilisées les mesures de bilirubines, produits de dégradation de l'hémoglobine ; les mesures de Gamma-Glutamyltransférase [GGT], enzymes présentes dans le foie et les canaux biliaires ou les mesures des transaminases (Alanine-Aminotransférase [ALAT] ou Aspartate-Aminotransférase [ASAT]), enzymes présentes dans le foie mais aussi le cœur, les reins ou les muscles. L'atteinte hépatique est particulièrement fréquente au sein des AL (29,30).

- Une autre atteinte extra cardiaque visible à l'examen clinique connue des amyloses cardiaques (AL essentiellement) est l'atteinte **cutanéomuqueuse**. L'atteinte muqueuse se traduit généralement par une macroglossie (épaississement de la langue). Les lésions cutanées les plus fréquemment identifiées se présentent alors sous la forme d'hémorragies intra-cutanées, notamment de type purpura cutané et par des ecchymoses. La tête et le cou constituent les zones les plus impactées, ainsi que les paupières et la paroi thoracique (31).
- **L'atteinte ou infiltration tégumentaire** fait partie également des atteintes extra cardiaques visibles à l'examen clinique connues des amyloses cardiaques (ATTR essentiellement) (32,33). Il s'agit d'une famille d'atteintes qui regroupe diverses pathologies, notamment les lésions unguéales des mains, le syndrome ou la chirurgie du canal carpien, les canaux lombaires étroits, les maladies de Dupuytren ou les douleurs générales musculaires. Ces douleurs sont essentiellement lombaires, comme le démontre une étude sur des patients âgés atteints d'ATTR qui a permis d'observer les corrélations clinico-pathologiques entre les dépôts d'ATTR dans le ligament jaune de la colonne lombaire et la pathogenèse de la sténose du canal rachidien lombaire (32).
- Enfin, la **surdité** est une atteinte extra cardiaque clinique principale qui caractérise les ATTR, et plus particulièrement l'ATTRwt, chez laquelle l'atteinte semble plus sévère (34). L'hypothèse physiopathologique la plus probable pour expliquer cette atteinte est l'infiltration de dépôts d'amylose dans les structures anatomiques de l'oreille. La surdité est souvent neurosensorielle (35).

1.1.4 Éléments épidémiologiques

Les amyloses cardiaques s'intègrent dans le champ des maladies cardiovasculaires (MCV) qui constituent un ensemble de troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins et comprennent les cardiopathies coronariennes (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le muscle cardiaque), les cardiopathies cérébro-vasculaires (touchant les vaisseaux sanguins qui alimentent le cerveau), les cardiopathies rhumatismales (touchant le muscle et les valves cardiaques) et d'autres affections comme l'insuffisance cardiaque et les cardiomyopathies. Les infarctus et les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont les 2 grands événements aigus provoqués par ces maladies et constituent la première cause de mortalité dans le monde. Il est estimé qu'en 2012, 17,5 millions de personnes en sont mortes, soit 30% de l'ensemble des décès dans le monde (36).

Fréquence de la maladie

Les amyloses cardiaques sont des affections *rare*s de la famille des MCV. La prévalence des amyloses cardiaques est toujours assez méconnue. En termes d'hospitalisations en 2012 aux Etats-Unis, la prévalence des AC a été évaluée à 55 hospitalisations pour 100 000 personnes. Son incidence a été établie à environ 17 nouvelles hospitalisations par année pour 100 000 personnes. Ces taux sont en augmentation puisqu'en 2000, la prévalence était estimée à 18 hospitalisations pour 100 000 personnes et l'incidence estimée à 8 nouvelles hospitalisations par année pour 100 000 personnes (37).

La prévalence par sous-type est également peu connue : elle est pour le moment seulement surtout estimée dans le cadre des AL avec une incidence évaluée à environ 1 nouvelle personne par année pour 100 000 personnes aux Etats-Unis (38).

Les méthodes de diagnostic ont connu ces dernières années des évolutions notables, notamment en ce qui concerne les stratégies basées sur des méthodes non invasives. La scintigraphie du myocarde par exemple peut permettre d'établir désormais un diagnostic d'ATTR sans procéder à une analyse histologique. Ces évolutions permettent d'ores et déjà et pourraient permettre davantage à l'avenir, une plus juste évaluation de la prévalence de ces maladies (37).

Une sous-évaluation reconnue

Bien que les taux de prévalence et d'incidence des AC soient en augmentation ces dernières années (37), il est établi que celles-ci seraient encore aujourd'hui particulièrement sous-diagnostiquées (39–45). Cette sous-évaluation s'explique notamment par les présentations cliniques proches des AC avec d'autres pathologies plus connues proches, parfois concomitantes au sous-type d'amylose.

Dans le cas d'un diagnostic initial de cardiomyopathie hypertrophique (CMH), il est ainsi estimé que les amyloses cardiaques représenteraient la forme non reconnue la plus fréquente avec une prévalence de l'ordre de 9% (39). Plus spécifiquement en fonction des différentes tranches d'âge, cette prévalence serait de 1% entre 40 et 49 ans, de 2% entre 50 et 59 ans, de 9% entre 60 et 69 ans, de 21% entre 70 et 79 ans et de plus de 26% à 80 ans et plus. Pour les seules formes ATTRv, cette sous-évaluation serait déjà de 5% (40). La prévalence des CMH augmente avec l'âge et est actuellement estimée à environ 300 personnes pour 100 000 personnes après 80 ans (41). Les CMH à dysfonction systolique du VG (CMH-LVSD), qui représentent environ 8% des CMH (42), seraient plus particulièrement sujettes à la sous-évaluation des AC. Une étude a en effet estimé que 15% de ces CMH-LVSD seraient en réalité des AC (43).

Dans le cas des insuffisances cardiaques (IC), il est établi que les amyloses cardiaques représenteraient une forme non reconnue particulièrement fréquente. D'un point de vue physiopathologique, la déposition amyloïde au niveau du VG est généralement la cause de la dysfonction diastolique et de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) (50% des IC) (46–49). Peu de données existent actuellement pour estimer la prévalence de cette sous-évaluation mais une étude a évalué qu'elle concernerait entre 13 à 21% des cas de ICFEP (50), ce qui serait particulièrement important. Il conviendrait de préciser la prévalence des amyloses cardiaques dans l'insuffisance cardiaque en raison de la forte incidence de ces maladies, estimée actuellement entre 100 à 900 personnes pour 100 000 personnes par année (environ 37M d'individus dans le monde en 2016) (45).

D'un point de vue pronostique, il est établi que le pronostic des AC est particulièrement sévère avec une médiane de survie après diagnostic autour de 3 ans. Les AL sont des urgences thérapeutiques avec une médiane de survie de 6 mois sans traitement (23,51–53).

1.2 DIFFICULTÉS RENCONTRÉES

Les amyloses cardiaques représentent un défi diagnostique pour les cliniciens. La **fragmentation des connaissances entre spécialistes** de différents domaines cliniques associée à la grande **hétérogénéité phénotypique** de la pathologie requiert une compétence spécifique et un niveau élevé de « suspicion clinique » afin de pouvoir formuler le diagnostic adéquat. L'établissement de cette suspicion clinique est considérée comme étant la base du diagnostic précoce (54).

Concernant l'ATTR, la plupart des cardiologues généralistes manquent ainsi d'expérience clinique pour son diagnostic (et son traitement). Un diagnostic erroné ou retardé est alors courant. De plus, malgré les avancées dans le développement de nouveaux traitements, certains cardiologues ignorent que la maladie peut être traitée de manière plus efficace désormais, et par conséquent hésitent à réaliser des examens invasifs pour obtenir un diagnostic. L'ignorance de la fiabilité diagnostique de méthodes non-invasives du type scintigraphie myocardique, peut également être encore courante aujourd'hui (55).

Le diagnostic de l'atteinte cardiaque dans l'amylose est de surcroît délicat. La suspicion doit être soulevée sur la base de caractéristiques cliniques, mais aussi sur la base des résultats d'examens d'activité électrique du cœur (ECG), d'imagerie myocardique (ETT) qui sont particulièrement sensibles. L'imagerie par résonance magnétique cardiaque (IRM) et la tomographie par émission de positons (TEP) sont plus spécifiques et peuvent pareillement être utiles (56).

Ainsi l'expression très hétérogène des amyloses cardiaques, combinée à la difficulté technique du diagnostic et à la méconnaissance générale de ces maladies par un grand nombre d'acteurs de santé, accroît les difficultés de leur caractérisation. De telles situations entraînent des retards/erreurs au diagnostic et une aggravation du pronostic.

1.3 INTERET DES METHODES D'ANALYSE DE DONNEES PAR APPRENTISSAGE AUTOMATIQUE

Emergence de la science des données pour la médecine

Les récentes avancées dans les domaines des sciences informatiques, de la collecte massive de données, des mathématiques et des statistiques ont permis l'apparition d'un nouveau champ : celui de la science des données (*data science*). Bien que la définition de la science des données fasse l'objet d'une évolution continue, il convient de retenir qu'elle se réfère à la notion d'approches multidisciplinaires en vue d'extraire des connaissances ou des idées à partir de grandes quantités de données complexes pour une utilisation dans un large éventail d'applications. La science des données consiste alors à synthétiser les parties les plus pertinentes des disciplines fondamentales pour résoudre des problématiques particulières. Ses domaines d'application sont tous ceux où la donnée existe, le domaine biomédical en représentant désormais une composante particulièrement importante. Les « algorithmes » issus du champ de la data science sont ainsi capables désormais de soutenir les processus diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques, représentant des avancées potentiellement utiles tant pour les professionnels de santé que pour les patients (57). Même si la définition n'en est pas univoque, ces algorithmes sont le plus souvent labellisés sous le terme générique d'intelligence artificielle (IA).

Parallèlement, un nouveau métier est apparu : celui de *data scientist*. Ce dernier travaille souvent à l'interface de plusieurs disciplines dont les sciences informatiques, les mathématiques/statistiques. Il met en place dans son travail des méthodes issues du champ de l'IA et élabore des techniques « machines » dont les actions demandent de l'intelligence humaine. Si certaines de ces techniques s'appuient sur un certain apprentissage de données, il s'agit de '*machine learning*' (apprentissage automatique). Si cet apprentissage se fait à *la manière* du cerveau (en couches multiples), il s'agit alors de '*deep learning*' (58).

Domaines concernés

Avec les progrès de la science des données, il est désormais possible d'obtenir des outils performants de caractérisation de phénomènes. Il existe plusieurs domaines de la santé qui utilisent particulièrement les sciences des données, notamment (57–61) :

- **L'imagerie médicale** : l'avènement des technologies en deep learning a considérablement amélioré l'aide à la décision diagnostique dans ce domaine.
- **La bioinformatique et les -omics** : l'avènement du 'big data' a permis d'accroître grandement le traitement de quantité massive d'informations et a contribué au succès de l'IA dans le domaine des -omics (génomique, transcriptomique, protéomique, épigénétique etc.) permettant d'explorer les mécanismes biologiques sous-jacents mais également de développer des outils d'aide à la décision diagnostique/pronostique.
- **La découverte et le développement de médicaments** : processus habituellement chronophages, l'IA pourrait être à même de réduire drastiquement le temps habituel de découverte de nouvelles molécules.
- **Le suivi patient par télémédecine** : à même, par la collecte en temps réel de données, de permettre au professionnel de santé des outils d'aide à la décision.

Approches supervisées et non supervisées

Les méthodes/modèles d'analyse de données par apprentissage automatique sont généralement classées en 2 types :

- **Les approches supervisées** : ils visent à établir une **prédiction** sur un événement à prédire connu ('outcome', ex : diagnostic ou pronostic) afin d'établir la meilleure performance de prédiction possible.
- **Les approches non supervisées** : ils visent à **explorer sans à priori** des données, dans le but de trouver par exemple des associations non connues. Dans le cas des modèles non supervisés de type *clustering*, c'est une typologie/classification sans à priori qui est produite.

Les méthodes utilisant l'apprentissage automatique présentent un intérêt particulier dans le domaine biomédical, du fait de leur capacité à traiter et extraire de l'information des bases de données massives, **même en situation de non-linéarité ou de grande hétérogénéité**. Les principales méthodes utilisées dans ce travail de thèse et leurs caractéristiques sont détaillées dans la [Section 3.2](#) du manuscrit.

1.4 ETAT DE L'ART DES OUTILS D'AIDE A LA CARACTERISATION DES AMYLOSES CARDIAQUES

Il n'existe actuellement pas d'étude ayant utilisé des modèles d'apprentissage automatique dans le cadre spécifique des amyloses cardiaques. Des modèles simplifiés d'aide à la décision de type *staging*, algorithme ou règle simple existent cependant dans le cadre de la prédiction diagnostique et pronostique.

Aide à la décision diagnostique

Dans le cadre de l'établissement du diagnostic, les recommandations officielles sont encore méconnues dans les amyloses cardiaques (62,63). L'algorithme d'aide à la décision le plus récent pour une approche diagnostique non invasive, n'a été proposé qu'en 2016 par Gillmore et al et est issu d'un consensus d'experts (14). Il est illustré ci-après (**Figure 1**) et demeure actuellement le plus suivi pour l'orientation diagnostique des patients suspects d'AC.

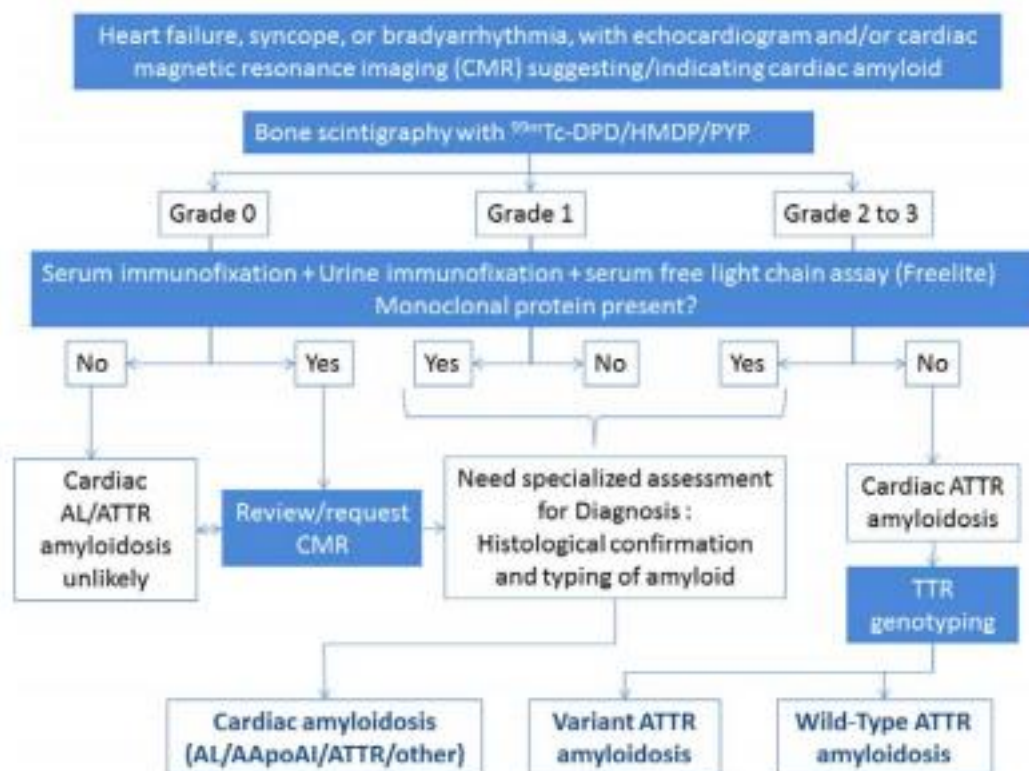


Figure 1. Algorithme d'aide à la décision diagnostique des AC (Gillmore, 2016)

AApoAI : Apolipoprotein AI-derived amyloidosis (amylose héréditaire rare d'atteinte primaire rénale)

Une AC doit ainsi être envisagée en cas de suspicion à l'échocardiographie ou à l'IRM cardiaque. La présence ou non de dépôts amyloïdes à la scintigraphie osseuse et les tests hématologiques doivent permettre ensuite de distinguer les patients pour lesquels un diagnostic d'AC est peu probable, d'un patient AL ou ATTR. Enfin, le recours à un test génétique est nécessaire pour distinguer les patients ATTRv des ATTRwt. Un algorithme très similaire proposé par Maurer et al a été proposé en 2019 (64).

Ce schéma diagnostique est désormais suivi dans les centres ayant une compétence reconnue dans la prise en charge des amyloses cardiaques (les critères diagnostiques du Centre de Référence pour les Amyloses Cardiaques de l'Hôpital Henri Mondor, détaillé dans la 3ème partie du présent manuscrit, y sont fidèles) et est donc un algorithme d'aide à la décision diagnostique de référence pour les centres permettant la réalisation des types d'exams indiqués. Il existe désormais un besoin actuel important de proposer des outils d'aide à la décision diagnostique sur la base de caractéristiques facilement examinables en clinique (ne reposant pas sur des exams lourds/spécifiques à certains centres) afin de pouvoir envisager le dépistage précoce des amyloses cardiaques.

NB: Depuis la rédaction de cette thèse, de nouvelles recommandations pour l'orientation diagnostique et le traitement des AC ont été données en avril 2021 par Garcia-Pavia et al (65). Les critères diagnostiques restent basés sur l'utilisation de l'échocardiographie (ou de l'IRM cardiaque), de la scintigraphie osseuse et des tests hématologiques. De nouvelles recommandations cependant sont faites pour identifier les patients suspects d'AC. Une suspicion doit être envisagée en cas d'épaisseur de la paroi du VG ≥ 12 mm et si le patient présente au moins un symptôme d'alerte parmi des symptômes relatifs soit aux antécédents du patients (antécédents familiaux d'AC, IC ou sténose aortique avérée et âge ≥ 65 ans), soit à des caractéristiques échocardiographiques ou d'activité électrique particulières (strain réduit, microvoltage à l'EKG, problème de conduction, ...), soit à des symptômes cliniques particuliers (neuropathie périphérique, atteinte cutanée, tégumentaire, rupture du tendon du biceps, ...). Les modèles diagnostiques construits au cours de cette thèse s'appuient justement sur la majorité des éléments listés comme symptômes d'alerte dans ces nouvelles recommandations. Ils seront détaillés dans le 5ème chapitre de ce manuscrit. Les symptômes d'alerte de ces nouvelles recommandations n'ayant pas été investigués dans la présente thèse sont autant de caractéristiques qui pourraient permettre l'amélioration des modèles de prédiction proposés.

Aide à la décision pronostique

Dans le cadre de la prédiction pronostique, plusieurs propositions de catégorisations de risque des patients atteints d'amylose cardiaque ont été effectuées. Les principales sont détaillées ci-après.

Pour l' amylose AL, un *staging* a été proposé en 2012 à partir de l'analyse des données de 224 patients (66). Les variables retenues étaient la troponine cardiaque (T de quatrième génération pour le staging de 2012 (cTnT), puis hypersensible de 5ème génération après révision en 2019 (hs-cTnT)), le NT-proBNP, et la dFLC (différence de concentration entre chaînes légères circulantes impliquées et non impliquées). Les seuils identifiés lors de ce staging étaient les suivants :

- cTnT : 0,025 ng/mL (staging 2012) / hs-cTnT : 40pg/ml (staging 2019)
- NT-proBNP : 1800 pg/mL.
- dFLC : 18 mg/dL.

Les patients se voient attribuer 0 ou 1 point si leur mesure pour chacun des items est supérieure au seuil établi. Ce staging permet donc l'identification de **4 catégories de risques** (I -> IV) en fonction des scores de 0 à 3. Les pronostics correspondants sont détaillés ci-après (**Figure 2**), retrouvant des médianes de survie de 73, 35, 15 et 5 mois pour les catégories I, II, III et IV, respectivement.

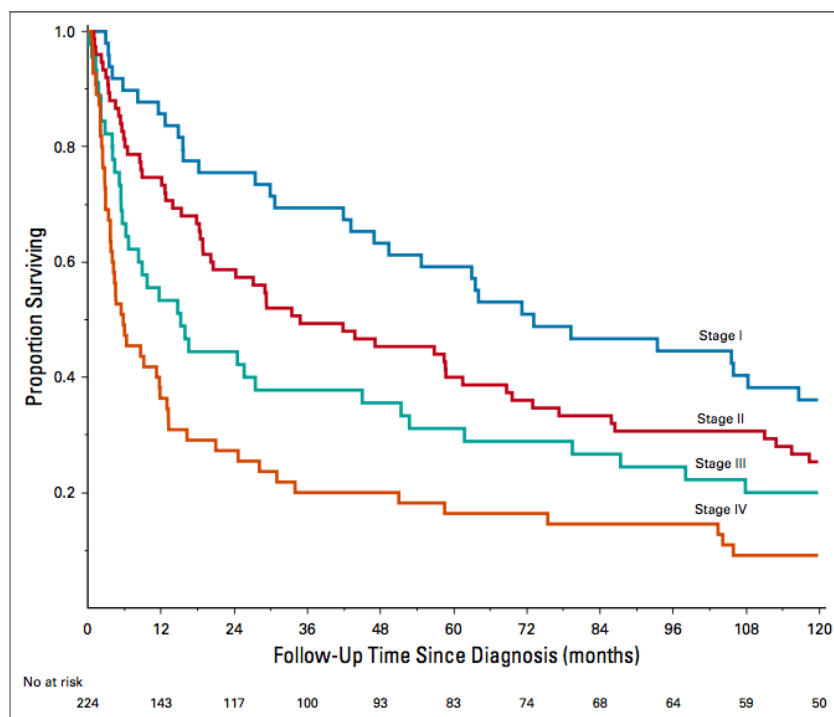


Figure 2. Courbes de survie en fonction des catégories de risques prédites par le staging de Kumar et al (2019) pour l'amylose AL

Pour l'amylose ATTRwt, un staging pronostique a été développé en 2016 à partir de données de 360 patients (67). Il a été effectué sur la base de la mesure de NT-proBNP et de cTnT avec les seuils suivants :

- NT-proBNP : 3000 pg/mL
- cTnT : 0.05 ng/mL

3 catégories de risque (I -> III) ont été alors proposées selon que les mesures des patients dépassent ou non ces seuils établis pour aucune, l'une ou deux de ces variables. Les pronostics en fonction de ces catégories de risque ont alors été estimés comme suit (**Figure 3**) :

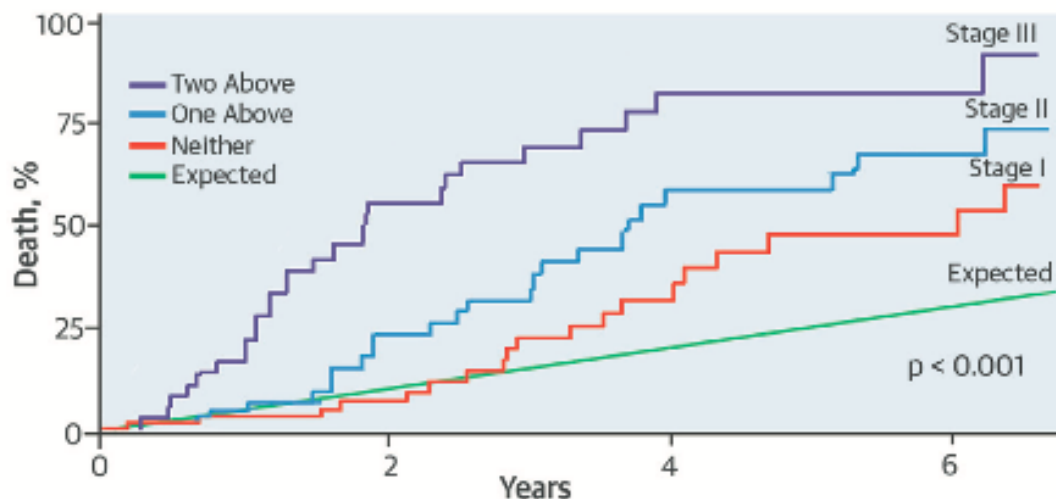


Figure 3. Courbes de survie en fonction des catégories de risques prédites par le staging de Grogan et al (2016) pour l'amylose ATTRwt

Pour l'amylose ATTR (ATTRv+ATTRwt), un staging a été proposé en 2018 à partir de données de 869 patients (68). Ce staging est basé sur 2 variables : les mesures de NT-proBNP et de clairance de créatinine estimée (estimated Glomerular Filtration Rate) (eGFR), avec les seuils suivants :

- NT-proBNP : 3000 ng/L
- eGFR : 45 ml/min.

3 catégories de risque (I -> III) ont été alors proposées selon que les mesures des patients dépassent ou non ces seuils établis pour aucune, l'une ou deux de ces variables.

Les pronostics en fonction de ces catégories de risque sont cette fois estimées comme suit (**Figure 4**) :

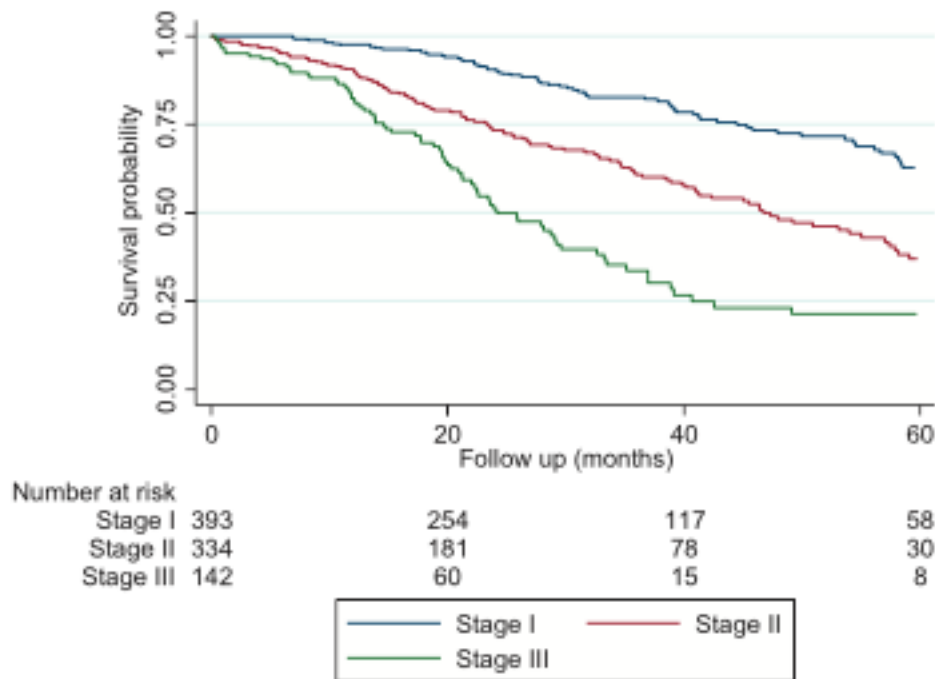


Figure 4. Courbes de survie en fonction des catégories de risques prédites par le staging de Gillmore et al (2018) pour les amyloses ATTR

Ces modèles se basent ainsi sur les résultats de 2 ou 3 variables clés dont notamment les mesures de NT-proBNP et de troponine cardiaque T. On constate que le seuil de NT-proBNP se situe souvent autour de 3000 ng/L et que celui de la troponine cardiaque T se situe autour de 50 ng/L. Pour l'AL, les pronostics sont comme attendu très sévères et ils le sont même en catégories de risques faibles. Pour l'ATTR, les pronostics sont plus distincts selon la catégorie de risque.

Les différents outils diagnostiques et pronostiques actuellement proposés présentent ainsi des capacités de prédiction satisfaisantes et l'avantage d'être simples à implémenter et d'interprétation. Néanmoins, leurs modalités de développement et de validation sont très variables, reposant le plus souvent sur l'identification de seuils parfois arbitraires et la stratification par sous-type d'amylose sans approche globale pour tous les sous-types d'amylose cardiaque.

1.5 HYPOTHÈSE ET PROBLÉMATIQUE

Face aux difficultés détaillées ci-avant et pour exploiter le potentiel des méthodes utilisant de l'intelligence artificielle, encore très peu exploitées dans le cadre des amyloses cardiaques, nous formulons l'hypothèse que le développement de modèles basés sur l'apprentissage automatique pourrait aider à une meilleure caractérisation phénotypique, diagnostique et pronostique des amyloses cardiaques.

De tels modèles pourraient en effet permettre de mieux caractériser l'expression phénotypique de ces maladies (approches non supervisées) ainsi que de construire des modèles de prédiction performants du diagnostic et du pronostic (approches supervisées).

Les problématiques suivantes sont alors avancées :

Dans le cadre d'une suspicion d'amylose cardiaque...

- Quels profils de patients peuvent être établis sans à priori ?
- Quel modèle de prédiction le plus performant du diagnostic pouvons-nous construire sur la base de caractéristiques facilement examinables en clinique ?
- En cas d'amylose cardiaque établie, quel modèle de prédiction le plus performant du pronostic pouvons-nous construire ?

CHAPITRE 2

Objectifs de la recherche

En vue de répondre à ces problématiques, un objectif général et des objectifs spécifiques ont été définis.

2.1 OBJECTIF GÉNÉRAL

Ce travail de thèse vise principalement à caractériser les amyloses cardiaques sous trois angles : phénotypique, diagnostique et pronostique.

2.2 OBJECTIFS SPÉCIFIQUES

En termes d'objectifs spécifiques, nous chercherons à identifier des profils homogènes de patients en se basant sur leur phénotype, à développer des modèles prédictifs diagnostiques et à développer des modèles prédictifs qui sont adaptés aux données de survie.

- **Identification de profils homogènes de patients sur la base de leur phénotype**

L'identification de profils homogènes de patients sur la base de leur phénotype est réalisée à travers la caractérisation de patients suspects d'amylose cardiaque (diagnostiqués in fine avec une amylose cardiaque ou non) et de manière sans à priori (analyse non supervisée). Pour ce faire, une analyse de type *clustering* sera réalisée.

- **Analyse prédictive diagnostique**

L'analyse prédictive diagnostique sera réalisée sur une population à nouveau de patients suspects d'amylose cardiaque, et dans une visée de *diagnostic précoce* (dépistage) donc sur un ensemble de prédicteurs candidats facilement examinables en clinique. Il conviendra de construire un modèle de prédiction le plus performant possible et de révéler les déterminants du diagnostic des amyloses cardiaques. Des modèles d'analyses de type supervisés seront utilisés.

- **Analyse prédictive pronostique**

Enfin, l'analyse prédictive pronostique sera réalisée sur une population de patients ayant été diagnostiqués avec une amylose cardiaque. De la même façon, on cherchera à établir un modèle le plus prédictif et de révéler les déterminants de la survie. Des modèles d'analyses de type supervisés adaptés aux données de survie seront utilisés.

CHAPITRE 3

Matériel et méthodologie générale

3.1 SOURCES ET NATURE DES DONNEES

3.1.1 Le Centre de Référence National des Amyloses Cardiaques

Le Réseau Amylose CHU Henri-Mondor a été créé en 2009 par le Pr T. Damy, cardiologue, spécialiste de l'insuffisance cardiaque et des cardiomyopathies et le Pr V. Planté, neurologue spécialiste des neuropathies amyloïdes familiales. Dans un premier temps orienté vers les spécialités cardiologiques et neurologiques, il s'est ensuite élargi à l'hématologie, la néphrologie et l'hépatologie pour concerner l'ensemble des spécialités médicales des organes touchés par l'amylose. En 2017, le Réseau Amylose Mondor est devenu le Centre de Référence National des Amyloses Cardiaques au sein de la filière Cardiogen. Les patients y sont adressés pour une suspicion d'amylose cardiaque (69).

3.1.2 Nature des données analysées

La base de données d'inclusion et de suivi des patients adressés au Centre de Référence National des Amyloses Cardiaques est la base de données sur laquelle l'ensemble des analyses de cette recherche ont été effectuées.

La base telle qu'elle est conçue permet de récolter l'ensemble des données nécessaires au diagnostic et au suivi des patients adressés au Centre de Référence. Elle comprend donc notamment des données de type cliniques (données démographiques, facteurs de risques, qualité de vie et d'atteintes phénotypiques cliniques), d'imagerie cardiaque et fonctionnelle (données électrocardiographique (ECG), d'imagerie échographique trans-thoracique (ETT), d'imagerie IRM et TEP, de scintigraphie cardiaque osseuse, de scintigraphie rénale) et biologiques (fonction cardiaque, rénale, hépatique). Des données également de type génétiques, histologiques, pronostiques et thérapeutiques sont recueillies. Les données sont recueillies dans le cadre de la pratique clinique à partir des examens recommandés pour les patients présentant une suspicion d'AC (62–64).

Les analyses se sont plus spécifiquement basées sur les données des patients inclus entre 2010 et 2018 et pour lesquels un diagnostic d'amylose cardiaque (AL, ATTRv ou ATTRwt) a été établi. Pour la 1ère et 2nde étude de la recherche, des patients contrôles (diagnostiqués ultimement sans amylose cardiaque) ont également été inclus.

Entre 2010 et 2018, plus de 1500 patients suspects d'amylose cardiaque ont été inclus dont plus de 1000 ont eu un diagnostic confirmé d'amylose cardiaque. La base étant vivante, les analyses de cette recherche se sont faites sur des extractions de données de la base, donc sur des images de la base à un certain temps donné. Les données analysées concernaient les résultats des examens mesurés au moment de l'inclusion, en tenant compte des derniers examens/données disponibles jusqu'à 6 mois après l'inclusion.

L'étude de cette recherche est donc monocentrique, observationnelle et rétrospective.

Tous les patients ont fourni un consentement pour la publication anonyme de leurs données. Les études sont conformes à la Déclaration d'Helsinki de 1975 et ont été approuvées par le comité d'éthique local (Créteil) et par le Comité national de l'informatique et des libertés (CNIL).

3.1.3 Évaluation du diagnostic

Le diagnostic d'amylose cardiaque a été envisagé lorsque l'épaisseur du septum interventriculaire mesurée par échocardiographie était supérieure à 12 mm (sans autre cause connue) et/ou que l'IRM cardiaque avait montré une augmentation diffuse tardive du gadolinium et/ou que la scintigraphie au bisphosphonate de Tc 99m avait montré une forte absorption des traceurs par le cœur. Les types d'amylose ont été définis comme suit: l'AL a été diagnostiquée sur la base de taux élevés de chaînes légères monoclonales dans le sérum et/ou l'urine et d'une biopsie extracardiaque ou endomyocardiaque montrant à la fois une coloration rouge Congo et un marquage avec des anticorps spécifiques anti-k ou anti chaînes légères. L'ATTR a été diagnostiqué sur la base d'une fixation cardiaque sur une scintigraphie osseuse sans gammopathie. En présence de gammopathie, une biopsie (extracardiaque et/ou cardiaque) a été réalisée avec coloration rouge Congo et marquage par des anticorps anti-TTR sans coloration par

des anticorps anti-chaîne légère. Les patients atteints d'ATTR ont subi une analyse génétique du gène TTR pour discriminer ceux qui présentaient l'ATTRv (présence d'une mutation pathogène) et ceux présentant une ATTRwt (pas de mutation).

3.1.4 Évaluation du pronostic

Pour la 1ère et 3ème étude de la présente thèse (clustering phénotypique et analyse prédictive sur le pronostic), l'évaluation des survies s'est effectuée en prenant :

- comme date d'origine, la date d'inclusion des patients
- comme date de censure, la date de l'événement (décès) ou la date de dernier suivi
- comme statut à la censure, le statut vivant/mort.

3.1.5 Variables caractéristiques utilisées

Dans le domaine de l'analyse de données, les modèles se construisent sur un certain set de variables appelées variables caractéristiques. Il convenait en début de thèse de délimiter, un ensemble cohérent de variables caractéristiques et les sous-ensembles à utiliser pour réaliser chaque étude.

La sélection des variables caractéristiques devait respecter 4 critères principaux. Les variables devaient :

- être des données d'intérêt principal dans la caractérisation de populations suspects d'amylose cardiaque
- être de natures variées couvrant les domaines cliniques et paracliniques
- respecter les objectifs de chacune des sous-études. Ex: si l'objectif visé est de produire une classification phénotypique (notre 1ère étude), il convenait de s'appuyer sur des variables renseignant sur un large éventail de caractères apparents.
- être des données exploitables de la base de données, donc avoir un taux de renseignement élevé, afin de produire des analyses aux plus larges effectifs.

Nous avons ainsi identifié **29 variables caractéristiques**, listées ci-après avec leur abréviation (entre crochets) et codage (entre parenthèses) respectifs, en fonction de leur nature. Les variables pour lesquelles le codage n'est pas renseigné sont des variables de statut binaire Oui/Non.

- **Caractéristiques cliniques**
 - Âge (années), Sexe (H/F)
 - Classe de la New York Heart Association [NYHA] (I/II/III/IV)
 - IMC (kg/m²)
 - Diabète, Dyslipidémie, Hypertension
 - Diagnostic établi (Sans AC / AL / ATTRv ou ATTRwt)
- **Symptômes caractéristiques de l'amylose**
 - Atteinte cutanéomuqueuse
 - Infiltration des téguments
 - Neuropathie périphérique
 - Surdité
- **Caractérisation de l'amylose**
 - Fixation cardiaque à la scintigraphie osseuse
 - Gammopathie
 - Ratio kappa/lambda des chaînes légères libres
- **Caractéristiques hémodynamiques et cardiologiques**
 - Fréquence Cardiaque [FC] (bpm)
 - Pression Artérielle Systolique [PAS] (mmHg)
 - Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche [FEVG] (%)
 - Strain global du ventricule gauche (valeur absolue)
 - Epaisseur du Septum Interventriculaire [SIV] (mm)
 - Microvoltage
 - Arythmie
- **Caractéristiques biologiques**
 - Clairance de la créatinine (mL/min)
 - NT-proBNP (ng/L)
 - Troponine cardiaque T hypersensible (hs-cTnT) (ng/L)
 - Anémie
 - Bilirubine (mol/L), Gamma-glutamyltransférase [GGT] (UI/L), Alanine aminotransférase [ALAT] (UI/L)

3.1.6 Critères de définition détaillés

- L'échelle de la New York Heart Association [NYHA] est une échelle clinique de quantification de la fatigue et de l'essoufflement des patients, notamment utilisée pour quantifier les patients insuffisants cardiaques.
- L'atteinte cutané-muqueuse est définie par la présence/absence de macroglossie, d'ecchymose périorbitaires ou de purpura cutané (31)
- L'infiltration des téguments est définie par la présence/absence de syndrome du canal carpien, de canal lombaire étroit ou de syndrome de Dupuytren (33)
- La fixation cardiaque à la scintigraphie osseuse est définie par un score visuel de Perugini > 0 (15) et/ou un ratio cœur/médiastin > 1.19 (12)
- La présence d'une gammapathie sous-jacente est définie par la présence/absence d'une gammapathie monoclonale, d'un myélome et/ou d'un syndrome de Waldenstrom [IgM] (25). Le ratio kappa/lambda des chaînes légères libres est également un marqueur de gammapathie sous-jacente.
- La clairance de la créatinine estimée (eGFR) a été estimée selon la formule de Cockcroft & Gault.
- Le microvoltage correspond à la présence de microvoltage observé à l'ECG (16).
- L'arythmie a été définie par la présence/absence de tachycardie, de fibrillation atriale, de flutter atrial, de bradycardie, de bloc sino-atrial, de bloc atrioventriculaire et/ou de maladie sinusale.
- L'anémie a été définie par un taux d'hémoglobine [g/dL] < 13 pour les hommes et < 12 pour les femmes.

Les données sur lesquelles se sont appuyées les différentes analyses au cours de la thèse sont présentées de manière synthétique dans la **Table 1**. Les sous-ensembles de variables considérés diffèrent en partie en fonction des motivations propres à chaque étude. Ainsi par exemple l'analyse supervisée prédictive sur le diagnostic avait pour objectif de se placer dans une optique de prédiction précoce du diagnostic (dépistage). Les items prédictifs forts du diagnostic mais liés à des examens plus complexes de confirmation (ex : type de mutation, scintigraphie osseuse ou gammapathie sous-jacente), n'ont donc pas été sélectionnés volontairement pour cette étude, qui a privilégié à l'inverse de nombreuses variables de type clinique d'exploration plus simple.

Table 1. Variables caractéristiques utilisées pour la réalisation des analyses

	Variables caractéristiques	Etude 1: Clustering phénotypique (24 variables)	Etude 2: Prédiction sur le diagnostic (25 variables)	Etude 3: Prédiction sur le pronostic (16 variables)
Caractéristiques cliniques	Âge (années)	x	x	x
	Sexe (H - F)	x	x	x
	NYHA (I -> IV)	x	x	x
	IMC (kg/m ²)	x	x	
	Diabète	x	x	
	Dyslipidémie	x	x	
	Hypertension	x	x	
	Diagnostic établi (Sans AC / AL / ATTRv ou ATTRwt)			x
Symptômes amylose	Atteinte cutanéomuqueuse	x	x	
	Infiltration des téguments	x	x	
	Neuropathie périphérique	x	x	
	Surdité	x	x	

Caractérisation amylose	Fixation cardiaque à la scintigraphie osseuse	x		
	Gammopathie	x		
	Ratio kappa/lambda			x
Caractéristiques hémodynamiques et cardiologiques	FC (bpm)	x	x	x
	PAS (mmHg)	x	x	x
	FEVG (%)	x	x	x
	Strain global du VG (valeur absolue)	x	x	x
	SIV (mm)	x	x	x
	Microvoltage	x	x	
	Arythmie	x	x	
Caractéristiques biologiques	Clairance de la créatinine (mL/min)	x	x	x
	NT-proBNP (ng/L)	x	x	x
	hs-cTnT (ng/L)	x	x	x
	Anémie	x	x	
	Bilirubine (umol/L)		x	x
	GGT (UI/L)		x	x
	ALAT (UI/L)		x	x

3.2 ASPECTS STATISTIQUES

3.2.1 Introduction

La modélisation est le processus d'incorporation d'informations dans un outil qui permet d'effectuer une prédiction. Formellement, il s'agit d'estimer une fonction $f(X)$ telle que :

$$Y = f(X) + \varepsilon$$

où :

- Y représente la variable de sortie encore appelée outcome, variable dépendante, de réponse, expliquée, ou endogène.
- $X = (X_1, X_2, \dots, X_p)$ représente les variables d'entrée, encore appelés prédicteurs, facteurs explicatifs, covariables, variables conditionnantes ou exogènes.
- ε représente l'erreur aléatoire.

Il existe de nombreux types de modèles différents dont la nature doit être adaptée à l'objectif de l'étude. Il y a notamment 2 grandes familles de modèles : les modèles dits ***supervisés*** et ***non supervisés***.

- *Approches supervisées : modèles qui ajustent des variables d'entrée à une variable de sortie connue, préétablie. L'apprentissage se fait donc de manière guidée en cherchant à établir une prédiction d'un élément connu, préétabli. L'objectif est la prédiction.*
- *Approches non supervisées : modèles qui prennent en compte des variables d'entrée, mais n'ayant pas de sortie associée connue, préétablie. L'objectif est la découverte d'une relation/d'une structure commune entre les observations.*

3.2.2 Approches supervisées

Trois types d'approches supervisées ont été utilisées pour la mise en œuvre des analyses de ce travail de thèse :

- des modèles de régression multivariée
- des approches en arbres décisionnels simples
- des approches dites « ensemblistes » de type 'bagging' et de type 'boosting'

Modèles de régression multivariée

Un modèle de régression (multivariée) décrit la façon dont la valeur moyenne prise par la variable de sortie, varie en fonction des valeurs prises par les variables d'entrée. Elle va consister plus particulièrement en la construction d'un modèle probabiliste de cette relation, comprenant à la fois des variables aléatoires et des paramètres. Les observations dont on dispose seront considérées comme des réalisations particulières des variables aléatoires du modèle, pour une certaine valeur des paramètres inconnus.

Le modèle de régression multivariée le plus classique est le modèle de régression **linéaire**, applicable dans le cas d'un outcome de type continu.

Il suppose une relation linéaire entre les variables explicatives et l'outcome.

Ainsi on peut écrire :

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p$$

où Y est notre sortie, X_i nos variables d'entrée, et β_i les coefficients du modèle.

Y et les X_i sont les variables aléatoires du modèle ; les β_i , les paramètres du modèle.

Un modèle de régression permet donc de représenter et quantifier des relations entre variables, et de faire des prévisions, en particulier de l'effet réel d'une variable, les autres variables étant maintenues constantes. Il s'agit donc essentiellement d'explicitier nos paramètres β_i , encore appelé *log-odds*. β_0 est appelé l'intercept (ou ordonnée à l'origine), la valeur prédite lorsque toutes les variables explicatives sont nulles et les quantités $\exp(\beta_i)$ ($i > 0$) les odds ratios (OR) de nos variables explicatives.

Ces quantités mesurent l'effet possible (a minima l'association statistique) des variables explicatives sur l'outcome étudié de la façon suivante:

OR = 1 : Aucune association

OR < 1 : Association dans le sens inverse que l'outcome

OR > 1 : Association dans le même sens que l'outcome

Les modèles de régression multivariée utilisés au cours de cette thèse ont été :

- **les modèles de régression logistique**, adaptés à des outcomes de type catégoriels à prédire (cas de notre 2ème étude sur la prédiction du diagnostic) et plus spécifiquement des modèles de régression logistique 'binomiaux', pour des outcomes binaires (2 classes) et 'multinomiaux', pour des outcomes multiclassées (>2 classes).
- **les modèles de Cox à risques proportionnels**, adaptés à des outcomes de type objets de survies à prédire (cas de 3ème étude sur la prédiction du pronostic).

Ces deux modèles sont des modèles dérivés du modèle de régression linéaire.

• **Modèle de régression logistique**

En raison de la complexité des modèles multinomiaux (70,71), nous définirons les modèles de régression logistiques sur un cas simple : un modèle à 2 variables explicatives x_1 et x_2 et un outcome binaire $Y=\{0,1\}$ (modèle de régression logistique binaire).

Soit la probabilité p d'événement pour lequel $Y=1$: $p=P(Y=1)$.

Le modèle de régression logistique suppose une relation linéaire entre les variables explicatives et le logit de p .

Ainsi on peut écrire :

$$\log_b \frac{p}{1-p} = \beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2$$

où b est la base du logit (dans la plupart des cas, $b=e=\exp(1)$) et β_i les coefficients du modèle.

On peut donc également écrire :

$$\frac{p}{1-p} = b^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2}$$

On a donc :

$$p = \frac{b^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2}}{b^{\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2} + 1} = \frac{1}{1 + b^{-(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2)}} = S_b(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \beta_2 x_2)$$

Où S_b est la fonction sigmoïde de base b : $S_b(x) = 1/(1 + \exp(-bx))$

Cette formule montre que dès lors que nos β_i sont fixés, nous obtenons une estimation de p .

Similairement au cas du modèle de régression linéaire, les coefficients β_i sont les log-odds de notre modèle et les quantités $\exp(\beta_i)$ les odd-ratios de notre modèle. Ces quantités permettent de mesurer les associations entre covariables et outcome.

- **Modèle de Cox à risques proportionnels**

Le modèle de Cox, adapté pour un outcome de type survie à prédire, suppose une relation linéaire entre les variables explicatives et la fonction de risque $h(t)$ des observations :

$$h(t) = h_0(t) \cdot \exp(\beta_0 + \beta_1 X_1 + \dots + \beta_p X_p)$$

Cette fonction de risque peut être interprétée comme le risque d'avoir l'événement étudié (décès, événement cardiovasculaire, ...) à un moment t . Le terme h_0 est appelé le hasard de base. Il correspond donc à la valeur du hasard si toutes les entrées sont nulles.

De nouveau, les coefficients β_i mesurent les associations entre covariables et événement étudié. Les quantités $\exp(\beta_i)$ sont appelées hazard ratios (HR) et sont fonctions du temps.

Une valeur des coefficients $\beta_i > 0$ ou, de manière équivalente, un $HR > 1$, indique qu'à mesure que la valeur de la i ème covariable augmente, le risque d'événement augmente (et donc la probabilité de survie diminue si l'événement étudié est le décès). Plus généralement, on peut écrire :

HR = 1 : Aucune association

HR < 1 : Réduction du risque, facteur de bon pronostic

HR > 1 : Augmentation du risque, facteur de mauvais pronostic

En résumé, ces modèles de régression logistique et de Cox s'appuient sur une dérivation du modèle de régression linéaire. Ils sont utiles à la pratique clinique car ils ont l'avantage d'être des modèles explicites : ils dévoilent les relations entre les variables explicatives et l'outcome à travers les coefficients du modèle et sont, de ce fait, généralement bien compris et interprétés. Ils représentent ainsi des outils de choix en apprentissage supervisé. Il conviendra toutefois de vérifier leur ajustement correct des données, car ces modèles s'écrivent sur la base d'hypothèses de linéarité ou de log-linéarité selon le type du modèle des variables explicatives vis à vis de la variable de réponse étudiée. Les modèles de Cox font également l'hypothèse dite "des risques proportionnels". Il convient de vérifier ainsi que l'effet de chaque variable explicative sur la variable de réponse est indépendant du temps.

Approches en arbre décisionnel

Les arbres décisionnels permettent de représenter sous la forme d'un arbre, un ensemble de choix faits sur la base de l'ensemble des candidats prédicteurs. La suite de choix exprimée permet de prédire la variable de sortie.

Les arbres dits de classification sont utilisés lorsque la variable à prédire est catégorielle, les arbres de régression sont utilisés quand la variable à prédire est continue.

Un arbre décisionnel est composé de nœuds de décision, de branches et de feuilles et se matérialise de la façon suivante (cas d'un arbre de classification ; **Figure 5**) :

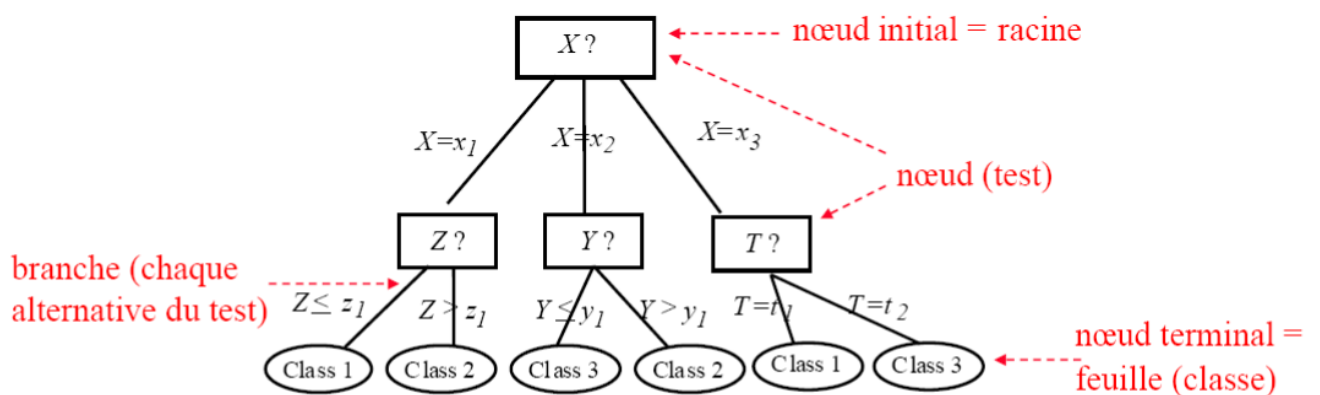


Figure 5. Illustration de la structure d'un arbre décisionnel

Source : Fabien Moutarde ;

https://people.minesparis.psl.eu/fabien.moutarde/ES_MachineLearning/Slides/coursFM_AD-RF.pdf

Le principe de construction d'un arbre de décision consiste à séparer successivement les données en sous-groupes en fonction de caractéristiques mesurées par les variables d'entrée. Au sein de l'arbre, le meilleur choix de séparation de chaque sous-groupe est appelé un nœud. Le nœud initial est appelé la racine. Les nœuds finaux indiquent la classe ou la valeur finale prédite (selon que la variable à prédire soit catégorielle ou continue) et sont appelées feuilles de l'arbre.

La construction de l'arbre se fait de manière *récursive* ("top-down induction"). Initialement (à la racine), l'arbre est vide puis, l'algorithme sélectionne un premier test selon un certain critère, et en fait sa racine. L'algorithme s'intéresse alors désormais à l'une des branches de cette racine, et réitère le procédé pour choisir un second test, et ainsi de suite. Enfin, si toutes les observations qu'il reste à traiter appartiennent à une même classe finale, ou s'il n'y a plus de test à effectuer, c'est que l'algorithme est arrivé à une feuille finale et l'algorithme se termine.

Il existe 2 types de méthodes couramment utilisées dans la littérature pour produire des arbres de décision : la méthode des arbres de classification et régression (Classification And Regression Tree [**CART**]) et la méthode des arbres d'inférence conditionnelle (Conditional inference TREE [**CTREE**]). Dans les deux cas, tous les embranchements des arbres produits sont binaires. Ces 2 méthodes diffèrent selon les méthodes de sélection utilisées pour produire leurs nœuds. Les arbres produits par la méthode CART établissent les nœuds successifs en prenant en compte la minimisation ou maximisation de certains critères selon certains tests (dans le cas d'une variable à prédire de type catégorielle, un test visant à minimiser le plus l'entropie* sera privilégié ; dans le cas d'une variable à prédire de type continue, un test visant à maximiser le plus la décroissance de l'erreur de prédiction sera privilégié). Tandis que les arbres produits par la méthode CTREE établissent leurs nœuds successifs en prenant en compte le résultat de tests statistiques, plus précisément de tests statistiques de permutation. Les arbres produits par la méthode CART sont les plus couramment utilisés en sciences des données, néanmoins il a été établi qu'ils pouvaient provoquer des biais dans la sélection des variables pour séparer chaque nœud et c'est dans le but de pallier ce problème que Hotorn et al (2006) proposèrent l'alternative des arbres d'inférence conditionnelle.

**L'entropie est un indicateur de désordre évalué à l'issue d'un test. Plus celle-ci est élevée, plus le désordre est important. Un test qui divise un ensemble d'observations en deux classes de même taille/effectifs possède une entropie élevée, car il y aura encore beaucoup de tests à réaliser pour classifier les observations. A l'inverse, si un test permet à toutes les observations d'appartenir à une même classe, le test possède une entropie nulle.*

Les avantages des modèles en arbres décisionnels sont nombreux (72–74) :

- Ils sont **simples** à comprendre et à interpréter et de ce fait apprécié dans la pratique clinique. Ils peuvent constituer des modèles de types stagings prêts à l'emploi, automatiques.
- Ils fonctionnent même quand il existe des relations de **non-linéarité** entre les covariables et l'outcome à prédire. Ils ne nécessitent pas par conséquent de vérifier une hypothèse de linéarité entre covariables et l'outcome.

En ce qui concerne les inconvénients, il est établi que les arbres sont particulièrement sujets au **surajustement** (*overfit*, propension d'un modèle à être trop adapté aux données du set de développement et à l'inverse rapidement peu pertinent sur des données nouvelles externes). Le surajustement des modèles en arbres décisionnels simples introduit un biais / une variance (définitions ci-après) généralement trop importantes pour que le modèle puisse présenter des performances optimisées sur des données nouvelles (72–74).

Approches ensemblistes en *bagging* et *boosting*

L'impact d'un biais, d'une variance faible ou élevée peut être schématisé comme suit (**Figure 6**), si l'on prend comme exemple le tir sur une cible visée.

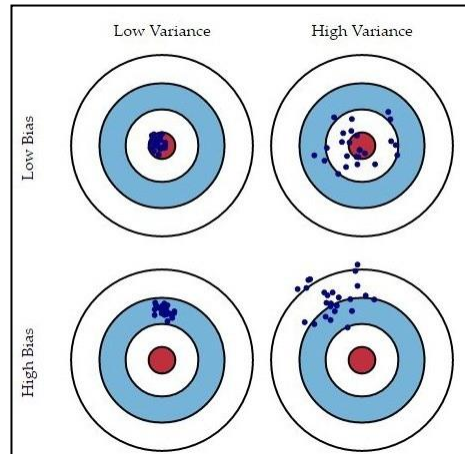


Figure 6. Biais et fluctuations aléatoires.

Source : Chong Ho (Alex) Yu ; <https://slideplayer.com/slide/14227112/>

Le biais est l'erreur qui résulte d'un écart au centre de la cible. La variance est l'erreur qui résulte d'un bruit aléatoire, d'une instabilité. Un modèle trop simple est susceptible d'avoir une variance faible mais un biais élevé. Un modèle trop compliqué a tendance à avoir un biais faible mais une variance élevée.

Pour parer aux biais et variances élevées, des modèles dits "ensemblistes" car s'appuyant sur un **ensemble de modèles simples** ont été introduits :

- Les modèles en "bagging" dont l'objectif est de diminuer la variance.
- Les modèles en "boosting" dont l'objectif est de diminuer le biais.

Ces modèles combinent donc un ensemble de modèles appelés apprenants faibles (« *weak learners* ») afin de créer un apprenant fort (« *strong learner* ») qui obtient de meilleures performances. L'idée est donc de former plusieurs modèles en utilisant le même algorithme d'apprentissage. Si l'algorithme d'apprentissage choisit est l'arbre décisionnel simple, on parle alors de *tree-bagging* ou de *tree-boosting*.

L'ensemble des apprenants ("*learners*") est généré de façon aléatoire, à partir de différents sous-ensembles de données de l'ensemble de données initial (ré-échantillonnage "*resampling*"). Certains de ces apprenants faibles seront alors des

modèles à biais élevé (*underfit*) tandis que d'autres sont des modèles à haute variance (*overfit*) mais la prise en compte dans un modèle ensembliste de ces apprenants faibles permettra de créer un apprenant fort performant. Les résultats de tels modèles ensemblistes ont ainsi plus de chances d'être reproductibles avec de nouvelles données.

Obtention des N weak learners (75)

Les modèles en bagging et en boosting obtiennent leur **N weak learners** en générant des données supplémentaires lors de la phase d'apprentissage. N nouveaux sets de développement, sets sur lesquels seront construits les modèles, sont ainsi produits pendant cette phase d'apprentissage par échantillonnage aléatoire avec remplacement (« resampling») à partir du set de développement initial. En échantillonnant avec remplacement, certaines observations peuvent être répétées dans chaque nouvel ensemble de données d'apprentissage.

Dans le cas du bagging, tout élément a la même probabilité d'apparaître dans un nouvel ensemble de données. Cependant, dans le cas du boosting, les observations sont pondérées et, par conséquent, certaines d'entre elles apparaîtront plus souvent dans les nouveaux ensembles.

Ces ensembles multiples sont utilisés pour entraîner le même algorithme d'apprentissage et, par conséquent, différents classificateurs sont produits. Dans le cas des modèles en bagging, la phase d'apprentissage des données est parallèle, c'est-à-dire que chaque weak learner est construit indépendamment. Dans le cas des modèles en boosting, les nouveaux apprenants sont construits de manière séquentielle. C'est cette différence dans la méthode de construction des N weak learners qui constitue la principale différence entre les modèles en bagging et les modèles en boosting.

Enfin, dans les modèles en boosting, chaque classificateur est entraîné sur des données, en tenant compte du succès des classificateurs précédents. Après chaque étape de formation, les poids sont redistribués. Les données mal classées voient leurs poids augmenter afin de mettre l'accent sur les cas les plus difficiles. De cette façon, les apprenants suivants se concentreront sur eux pendant la nouvelle phase d'apprentissage.

Obtention de la prédiction (75)

Pour effectuer la prédiction, les modèles en bagging et boosting interrogent les N weak learners ayant été construits.

Dans le cas des modèles en bagging, le résultat de la prédiction est obtenu en faisant la moyenne des réponses des N weak learners (vote majoritaire).

Dans le cas des modèles en boosting, un ensemble de poids (weights) pour les N weak learners est attribué, afin de réaliser une moyenne pondérée de leurs estimations (vote pondéré). Cet ensemble de poids est déterminé durant la phase d'apprentissage du modèle (un weak learner ayant obtenu un bon résultat de classification sur les données d'apprentissage se verra attribuer un poids plus élevé qu'un weak learner médiocre).

Ainsi, on peut résumer le principe du bagging et du boosting de cette façon :

Les deux sont des méthodes ensemblistes s'appuyant sur N apprenants ("faibles") à partir d'un seul apprenant mais, alors qu'ils sont construits indépendamment pour le bagging, le boosting les construit séquentiellement en essayant d'ajouter de nouveaux modèles qui réussissent là où les modèles précédents échouent. Les deux génèrent plusieurs jeux de données d'entraînement par échantillonnage aléatoire, le boosting, déterminant en plus des pondérations pour chacune des données. Les deux prédisent l'outcome en faisant la moyenne des N prédictions des apprenants, mais il s'agit d'une moyenne pondérée par les poids déterminés pendant la phase d'apprentissage pour le boosting (75).

Un résumé des différences entre chaque type de modèle (modèle simple, modèle ensembliste en bagging, modèle ensembliste en boosting) est illustré dans la **Figure 7** ci-après.

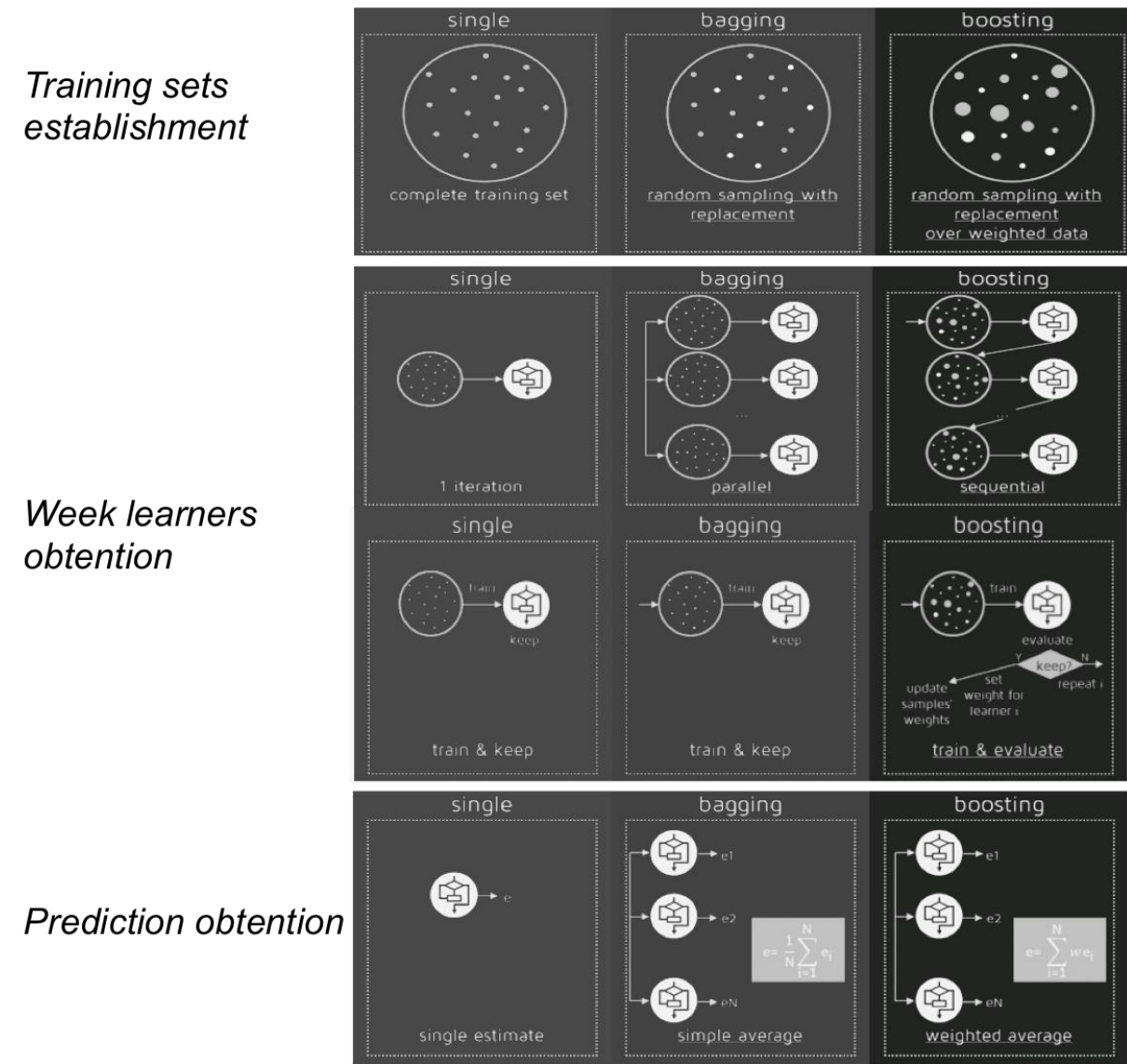


Figure 7. Illustration des différences entre modèle simple, modèle ensembliste en *bagging* et modèle ensembliste en *boosting*.

Source : Ana Porrás Garrido ;

<https://quantdare.com/what-is-the-difference-between-bagging-and-boosting/>

Particularité des modèles dits en random forests et en gradient/extreme gradient boosting

Au sein de la famille des modèles en bagging, les modèles dits en "random-forests" sont fréquemment employés. Ces modèles sont des modèles de type tree-bagging dont la particularité est que la construction de leurs apprenants faibles (les arbres décisionnels simples) s'appuie à partir seulement d'un sous-set des variables d'entrées, sélectionné de manière aléatoire ("random"). Au sein de la famille des modèles en boosting, les

modèles dits en " gradient boosting" sont les modèles utilisant l'algorithme de descente de gradient (76) pour minimiser les erreurs de leurs apprenants faibles. Enfin, les modèles dits en "extreme gradient boosting" sont des algorithmes de extreme gradient boosting plus récents et optimisés vis à vis de leur vitesse de calcul (processus de calcul en parallèle). Les modèles en random forest et en extreme gradient boosting ont été les modèles ensemblistes privilégiés dans la présente thèse.

Avantages/inconvénients des modèles en bagging et boosting

Les avantages des modèles ensemblistes en bagging et boosting sont nombreux. Ils sont des modèles particulièrement efficaces pour réduire le biais/la variance comparés aux modèles simples. Ils offrent donc des **performances généralement accrues** sur des sets de données externes/nouvelles. Ils sont notamment particulièrement efficaces quand il s'agit de traiter des données **hétérogènes** par leur capacité à identifier des **interactions complexes** pertinentes au niveau de **sous-groupes particuliers** (77).

Les inconvénients de tels modèles résident principalement dans leur **complexité** qui en font des modèles généralement plus difficilement compris. La prise en main de ces modèles peut également être rendue compliquée du fait qu'ils nécessitent de plus un choix avisé d'un ensemble d'"hyperparamètres", paramètres ne pouvant être appris par l'algorithme, initialisés avant que les modèles soient entraînés. Ils permettent de fixer par exemple la profondeur de/des arbres à construire, le nombre minimal d'observations à placer dans un groupe final ou le nombre d'arbres à prendre en compte pour créer le modèle ensembliste (77). De plus, contrairement aux modèles de régression multivariés ou aux arbres de décision simples, les forêts aléatoires ne produisent pas de coefficients de régression ou de chemins de décision permettant une interprétation directe du modèle pronostique complexe sous-jacent, et sont donc parfois considérées comme des "**boîtes noires**". Cependant des mesures d'importance des variables (VIMP) peuvent être calculées pour aider à quantifier l'importance de chaque prédicteur dans la forêt aléatoire, en examinant l'augmentation de l'erreur de prédiction lorsqu'une perturbation est ajoutée à la variable.

3.2.3 Approches non supervisées

Les approches non supervisées, utilisées à des fins exploratoires afin de trouver des structures communes au sein d'un espace de données, peuvent être de diverses natures. Au cours de cette thèse, des approches non supervisées de classification (mobilisant donc des algorithmes dits de "clustering") ont été investigués. La classification est non guidée car elle ne produit pas de sorties connues, pré-établies. Elle est seulement réalisée sur la base d'un ensemble prédéfini de variables appelées variables caractéristiques, permettant l'établissement des clusters.

Le but premier de ces approches de classification est de produire des **classes** (appelées "*clusters*" dans le cas du clustering) de telle sorte que les individus au sein d'une même classe soient semblables tandis que des individus de 2 classes différentes soient dissemblables (homogénéité intra-classe, hétérogénéité inter-classe).

Le critère de similarité utilisé est propre au type de modèle employé.

Il existe ainsi plusieurs grandes familles de méthodes de clustering dont :

- *les méthodes de partitionnement* (ex: K-means, K-medoids), qui construisent plusieurs partitions au sein de l'espace de données puis les évaluent par certains critères.
- *les méthodes hiérarchiques* (ex: Diana, Agnes), qui créent une décomposition hiérarchique de l'espace de données sur la base d'un certain critère.
- *les méthodes basées sur la densité ("density-based")* (ex: DBSCAN, OPTICS), qui utilisent un critère de similarité basé sur la densité.
- *les méthodes basées sur des modèles ("model-based")* (ex: Expectation-Maximization (EM), modèles de classes latentes, approches en réseaux de neurones), qui considèrent que les données sont générées par des probabilités et distributions particulières. Les données sont alors regroupées en apprenant un modèle dans lequel chaque composant du modèle représente un cluster particulier.

Dans ce travail de thèse, nous avons retenu une approche basée sur la construction de réseaux neuronaux artificiels permettant la production de « cartes auto-organisatrices » / « auto-adaptatives » (Self-Organizing Maps, SOMs) dont nous allons détailler le fonctionnement ci-après.

Modèles de clustering par cartes auto-organisatrices (Self-Organizing Maps, SOMs)

La méthode de clustering par SOMs est une méthode de clustering de type "model-based", utilisant une approche en réseaux de neurones artificiels, plus spécifiquement des réseaux de Kohonen et qui illustrent l'arrangement des groupes générés via la production de cartes qu'on appelle cartes "auto-organisatrices". Elles sont appelées ainsi car chaque point de données de la carte (une observation/un individu) va, durant la phase d'apprentissage, migrer vers un point donné de la carte et rejoindre une région spécifique de la carte (un cluster d'appartenance).

Introduction aux réseaux neuronaux

Les réseaux de neurones artificiels (*Artificial Neural Networks*, ANN) sont des techniques utilisées au sein de modèles d'apprentissage automatique supervisés comme non supervisés, particulièrement performantes. Ils ont été introduits par McCulloch et Pitts dans les années 40 et sont depuis les modèles privilégiés notamment en traitement d'image avec par exemple les modèles en réseaux de neurones convolutifs (*Convolutional Neural Network*, CNN).

Un neurone artificiel est une fonction mathématique mettant en relation des entrées x avec des sorties y , mimant le modèle physiologique de la transmission d'un signal électrique dans les neurones du cerveau (**Figure 8**). Pour activer un neurone, on considère la somme des signaux reçus en entrée (les x_i) de ce neurone en appliquant un coefficient/un poids à chacun (p_i). Si on est au-delà d'un certain seuil (s), le neurone s'active et produit une sortie (y) à 1 typiquement.

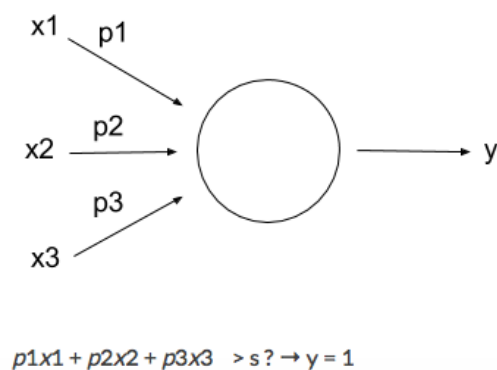


Figure 8. Illustration simplifiée du principe d'un neurone artificiel

Un réseau de neurone consiste à associer plusieurs neurones de manière à multiplier la capacité de la machine à traiter un problème complexe.

Il existe un très grand nombre de configurations/architectures de réseaux.

La phase d'apprentissage d'un réseau de neurones est le processus consistant à faire varier les valeurs p et s jusqu'à ce que le lien entre les entrées (x) et la sortie (y) soit correct.

- **En apprentissage supervisé**, l'apprentissage consiste à montrer au réseau de neurones des exemples de couples de vecteurs entrée/sortie afin qu'il puisse comprendre les associations.
- **En apprentissage non supervisé**, on n'a donc pas recours à des exemples connus pendant la phase d'apprentissage. A chaque entrée, c'est le neurone dont le vecteur des poids ressemble le plus au vecteur d'entrée qui est activé, et ses poids sont ensuite modifiés pour ressembler encore plus au vecteur d'entrée.

Construction des SOMs

Les SOMs sont en un réseau de neurones artificiels à l'architecture relativement simple, en simple couche. La couche étant organisée selon une topologie/organisation bien précise, typiquement avec une disposition en grille (**Figure 9**).

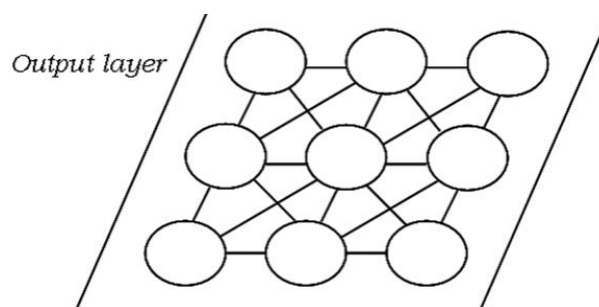


Figure 9. Illustration de l'architecture typique d'un réseau de Kohonen (réseau de neurones en simple couche)

Source : Marie-Anne Mathieu ; <https://slideplayer.fr/slide/5489483/>

Les SOMs utilisent une technique d'apprentissage en réseau de neurones de type non supervisée.

L'apprentissage se fait donc suivant les 2 étapes que nous avons abordées plus haut.

- **La première étape** consiste en la compétition entre les neurones de la couche (**Figure 10**), pour savoir quel est le neurone « gagnant » pour le vecteur d'entrée et qui sera celui dont les poids se rapprochent le plus des poids du vecteur d'entrée.

Les neurones i et j de poids respectifs : w_{i1}, \dots, w_{in} et w_{j1}, \dots, w_{jn} sont en compétition pour le vecteur d'entrée $P=(p_1, \dots, p_n)$

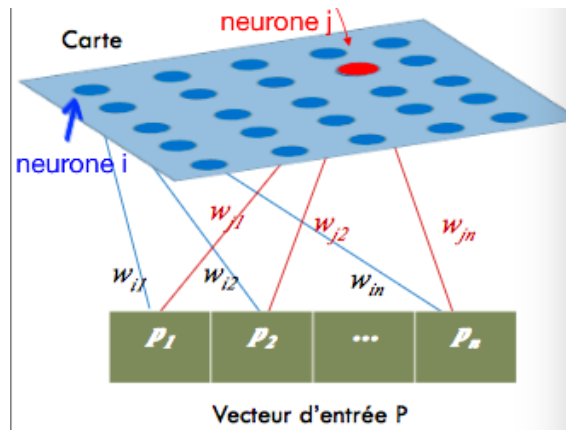


Figure 10. Compétition entre les neurones i et j de la carte auto-organisatrice

Source : Marie-Anne Mathieu ; <https://slideplayer.fr/slide/5489483/>

- **La seconde étape** consiste en l'adaptation du neurone gagnant et de son voisinage. En l'occurrence l'ajustement des poids du neurone gagnant ainsi que de ses voisins de la façon suivante :

$$\Delta w = \begin{cases} \eta_1(p - w) & \text{si le neurone est vainqueur} \\ \eta_2(p - w) & \text{si le neurone est voisin du vainqueur} \\ 0 & \text{autrement} \end{cases}$$

où η_1, η_2 sont les taux d'apprentissage, avec $0 < \eta_2 < \eta_1 < 1$

Via ce processus et au fil des itérations, on a donc assigné chaque observation/chaque vecteur d'entrée/chaque individu à un neurone de la carte/à un point spécifique de la carte.

On est capable, en se basant sur cette assignation et via un code couleur (mettons rouge=haute valeur, bleu=basse valeur), de présenter les résultats globaux pour une variable donnée. Un exemple est proposé et détaillé au sein des **Figure 11, Figure 12** et **Figure 13**.

pays	croissance annuelle	taux de mortalité infantile	taux d'analphabétisme	taux de scolarisation	PNB par habitant	augmentation du PNB
Afrique sud	2,9	89	50	19	2680	-2,9
Algérie	2,9	114	58,5	47,9	2266	0,1
Argentine	1,2	44	5,3	69,5	2264	2
Australie	1,3	10,4	0	86	9938	-1,2
Bahreïn	3,8	57	20,9	76,3	8960	-10,1
Brésil	2,2	75	23,9	62,3	1853	-3,9

Figure 11. Espace d'entrée (6 premières observations)

Source : Vincent Lemaire ;

<https://docplayer.fr/6083071-Cartes-auto-organisatrices-pour-l-analyse-de-donnees-vincent-lemaire.html>

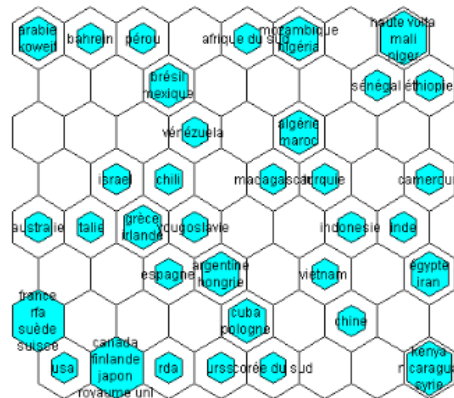


Figure 12. Assignement des observations (pays du monde) à un neurone de la carte :

Source : Vincent Lemaire ;

<https://docplayer.fr/6083071-Cartes-auto-organisatrices-pour-l-analyse-de-donnees-vincent-lemaire.html>

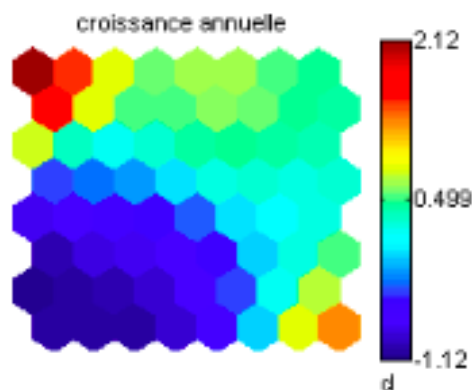


Figure 13. Représentation de la carte « croissance annuelle »

Source : Vincent Lemaire ;

<https://docplayer.fr/6083071-Cartes-auto-organisatrices-pour-l-analyse-de-donnees-vincent-lemaire.html>

L'aspect visuel des cartes diffère selon l'algorithme utilisé. Dans le cas de celui que l'on a utilisé au cours de la présente thèse (78), la carte a l'aspect ci-dessous (**Figure 14**) :

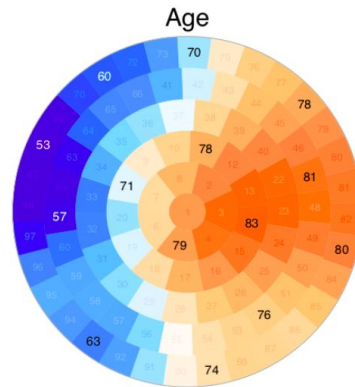


Figure 14. Aspect de la carte auto-adaptative après utilisation du package Numero (R)

Source : Song Gao, Stefan Mutter, Aaron E. Casey, Ville-Petteri Makinen ; <https://cran.r-project.org/web/packages/Numero/Numero.pdf>

Dans l'exemple pris, la carte est donc un réseau de 98 neurones, encore appelé "quartiers" ("districts"). Deux individus similaires sont donc placés en voisinage proche de la carte, tandis que deux observations dissimilaires seront placées à des endroits éloignés de la carte.

Production des clusters et interprétation

En considérant l'ensemble des résultats (des cartes) que l'on obtient de nos variables caractéristiques, on peut établir des frontières/des délimitations, qui vont donc induire une certaine classification/typologie (**Figure 15**).

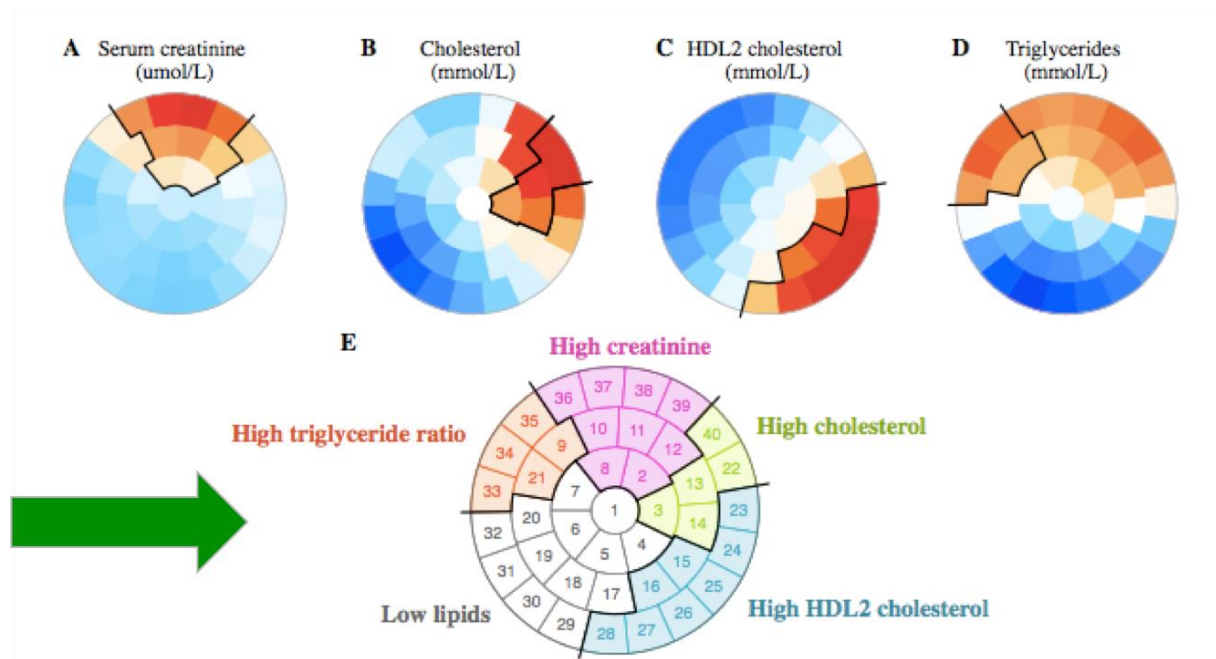


Figure 15. Établissement des clusters en fonction des résultats des cartes des variables caractéristiques

Source : Song Gao, Stefan Mutter, Aaron E. Casey, Ville-Petteri Makinen ; <https://cran.r-project.org/web/packages/Numero/Numero.pdf>

Le choix des « frontières » est fait par l'utilisateur et est donc *subjectif* par nature mais est réalisé en tenant compte des résultats obtenus de nos variables caractéristiques (des frontières naturelles s'observent pour chacune des cartes des variables caractéristiques et permettent donc d'établir un découpage d'ensemble approprié). Les cartes étant à disposition du lecteur, libre à ce dernier d'imaginer éventuellement une typologie dérivée et cette approche permet donc une transparence totale sur la méthode de production des résultats (78), ce qui n'est pas systématiquement le cas pour des approches de clustering plus 'conventionnelles' (ex : classification hiérarchique ascendante) où le choix du nombre optimal de clusters peut reposer sur une sélection plus ou moins arbitraire d'indices statistiques potentiellement très nombreux (79).

Encore particulièrement sous utilisée, notamment dans le domaine biomédical (80,81), la méthode de clustering par cartes auto-organisatrices est une méthode pourtant particulièrement explicite permettant une interprétation facilitée. L'aspect visuel des cartes générées est particulièrement attractif et utile pour l'appréciation de la pertinence clinique des groupes identifiés.

3.2.4 Démarche générale de construction et d'évaluation des modèles

Un modèle utilisant de l'apprentissage automatique nécessite une démarche de construction et de validation appropriée (82). Il convient ainsi généralement de suivre les étapes suivantes :

- **Pre-processing** de type standardisation/normalisation des données si requis par le modèle
- **Choix de la population**, incluant les cas complets (càd qu'on ne conserve que les observations n'ayant aucun manquant sur l'ensemble des variables de l'étude), ou la mise en œuvre de méthodes d'imputation des données manquantes, méthodes variables selon les hypothèses sous-jacentes et/ou le taux de données manquantes.
- **Création de deux sous-sets de données** : un '*training*' set (encore appelé set de développement ou set d'entraînement), set à partir duquel les modèles seront construits et un '*test*' set, set laissé de côté ne servant pas à la construction des modèles. Typiquement, il convient habituellement de choisir un set de développement comprenant entre 70 et 80% des données et donc un set de validation qui contient les 20 ou 30% de données restantes. Alternativement, des méthodes s'appuyant sur le rééchantillonnage (bootstrap) ou la validation croisée peuvent être utilisées, permettant de conserver l'ensemble de la population initiale sans stratification training/test.
- **Construction et évaluation des performances des modèles** : les types de modèles pouvant être construits ainsi que la métrique d'évaluation des performances à privilégier sont fonctions de l'objectif de l'analyse (classifier, prédire, ...) ainsi que de la nature de l'outcome étudié (catégoriel, continu etc..) s'il y en a un. Les modèles sont construits sur le set de développement, dont les données servent donc à 'entraîner' les modèles (phase dite de 'learning'). Les modèles doivent veiller à ajuster de manière appropriée les données. La comparaison et la sélection du meilleur modèle se fait alors en fonction des performances obtenues.

Exploitation optimale des données

En analyse non supervisée, il peut convenir de s'appuyer sur des critères statistiques afin de déterminer le nombre optimal de clusters à identifier (maximisant notamment des critères de parcimonie) et de procéder à une analyse de sensibilité afin de vérifier la conformité des résultats principaux à l'aide d'une méthode de clustering différente (83).

En analyse supervisée, lors de la construction de modèles de type régressions multivariées, il convient de vérifier la conformité de la relation entre les variables explicatives du modèle et l'outcome. La construction d'un modèle de régression multivariée se fait en effet sur une assomption d'un certain type de relation entre les variables explicatives et l'outcome (linéarité/log-linéarité etc..) qu'il convient de vérifier. Dans le cas de non-linéarité, il conviendra alors de transformer les variables explicatives concernées (dichotomisation/splines etc..). Il conviendra également de vérifier l'absence de multicollinéarité (de grandes inter-corrélations) entre les variables explicatives du modèle, les facteurs explicatifs devant être indépendants. En cas de multicollinéarité, il convient de procéder à une nouvelle analyse en prenant en compte uniquement des prédicteurs relativement indépendants. Enfin, il convient de vérifier l'absence de variables influentes (valeurs extrêmes ou encore 'outliers'), le modèle doit pour cela valider l'examen des résidus. En cas de variables influentes, il est possible de procéder à une réanalyse sans les observations concernées si leur nombre est limité. Autant que possible, il s'agira de construire des modèles les plus vraisemblables possible. Il est possible de s'appuyer sur certains critères de vraisemblance comme le critère de l'AIC (Aikake Information Criterion), qu'il conviendra de minimiser.

Lors de la construction de modèles en arbres décisionnels, il convient de prédéfinir, comme indiqué précédemment, des hyperparamètres (ex: nombre d'arbres à produire pour les modèles ensemblistes, profondeur des arbres, nombre minimal d'observations à placer dans un groupe final, etc..). Pour que l'ajustement des données soit approprié, il convient de toujours veiller à ce que ces hyperparamètres tiennent compte des caractéristiques de l'étude (nombre d'observations dans le set de développement, nombre de prédicteurs, etc..) afin de construire un modèle adapté. Ex: un nombre minimal trop haut d'observations à placer dans un groupe final impliquerait que certains groupes potentiellement pertinents ne seraient pas révélés par l'étude ; un nombre trop bas à l'inverse révélerait probablement des groupes 'niches' peu

pertinents. Le nombre et le type d'hyperparamètres à initialiser en début d'analyse, dépendent du modèle utilisé.

Evaluation des performances

Comme indiqué, l'évaluation des performances du modèle d'apprentissage automatique employé dépend de sa nature, de l'objectif de l'analyse.

En analyse non supervisée, pour un modèle de classification (étude 1 - clustering), la pertinence des clusters obtenus peut être jugée selon l'avis de l'expert. On peut également apprécier la qualité de la typologie obtenue en produisant un diagramme de double projection (Gabriel's biplot). En projetant nos observations/individus selon leur composantes principales et en colorant les points obtenus selon le cluster d'appartenance, on peut alors juger si la typologie produite permet de bien discriminer les individus.

En analyse supervisée, pour un modèle quel qu'il soit de prédiction, il convient de mesurer la concordance entre le prédit (par le modèle construit) et l'observé (le réel).

Plus précisément :

- pour un modèle de prédiction d'un outcome de type **catégoriel** (étude 2 - prédiction sur le diagnostic), il convient de déterminer une matrice de confusion. Dans le cas d'un outcome binaire, il conviendra donc d'évaluer le nombre de Vrais Positifs (TP), de Faux Positifs (FP), de Vrais Négatifs (TN) et de Faux Négatifs (FN) obtenus par nos prédictions. On peut alors quantifier la performance de nos modèles selon plusieurs métriques dérivées utilisant ces résultats. La Précision ("Accuracy") en est une et a été privilégié dans la présente thèse. Elle correspond au ratio entre le nombre de prédictions correctes sur le nombre total de prédictions : $Accuracy = \frac{TP + TN}{TP + TN + FN + FP}$.
- pour un modèle de prédiction d'un outcome de type **objet de survie** (étude 3 - prédiction sur le pronostic), on peut évaluer la capacité de discrimination du modèle (via un indice de concordance tel que le c-index) puis vérifier que le modèle est correctement calibré. L'indice de concordance d'un modèle (c-index) est la mesure

de concordance entre les temps de participation réels et les probabilités de survies prédites, pour chaque couple d'observations pouvant être construit au sein du set de données. La vérification de la bonne calibration du modèle se fait en comparant les fréquences de survies observées en fonction des probabilités de survie prédites.

L'évaluation des performances des modèles supervisés peut alors se faire :

- sur le set même ayant servi à la construction des modèles (le set de développement). Les performances seront alors dites 'naïves' car nécessairement surévaluées.
- sur le set de développement mais via des techniques dites de re-sampling (ré-échantillonnage) de type cross-validation ou bootstrap, permettant de prévenir d'une sur-évaluation des performances: performances dites 'en validation interne'.
- sur le sous-set laissé de côté n'ayant pas servi à la construction des modèles : 'set de validation performance'
- sur un set externe à notre cohorte de base: performance dite alors 'en validation externe'.

Si l'on dispose d'une cohorte externe, c'est évidemment la performance en validation externe qu'il conviendra en particulier de considérer. Autrement, on privilégiera la performance en validation interne et la performance sur le set de validation pour estimer la qualité de nos modèles.

Cette démarche générale de construction et de validation des performances a été observée dans l'établissement des différents modèles utilisés au cours de la présente thèse et que nous allons détailler dans les parties suivantes.

3.3 ANALYSES STATISTIQUES DESCRIPTIVES

Les analyses statistiques descriptives sont présentées sous forme de pourcentages pour les données catégorielles et de moyennes (\pm écart-type [SD]) ou de médianes (écart interquartile [IQR]) pour les variables continues, en fonction de la normalité de leur distribution évaluée par le test de Shapiro-Wilk. Les comparaisons entre les groupes ont fait appel aux tests ANOVA à sens unique ou au test de Kruskal-Wallis pour les données continues, et au test du chi-deux ou au test exact de Fisher pour les données catégorielles, selon la possibilité ou non d'utiliser un test paramétrique.

Des analyses de survie ont été également réalisées pour évaluer la valeur pronostique de certains groupes identifiés. Les courbes de survie ont été tracées par la méthode de Kaplan-Meier, en utilisant les tests log-rangs pour évaluer la significativité de la comparaison des groupes.

Pour les modèles de régressions multivariées, des tables "tout-en-un" ("all-in-one tables"), qui résume les odds-ratios obtenus de manière univariée (OR) et de manière multivariée/ajustée (ORa), ont été calculés avec leurs intervalles de confiance (IC) à 95%.

3.4 LOGICIEL D'ANALYSE ET BIBLIOTHEQUES UTILISEES

Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique R 3.4.3 (Vienne, Autriche). Les packages principaux utilisés pour effectuer les analyses sont : ggplot2, gtsummary, finalfit pour les analyses descriptives et stats, caret, Numero, mclust, party, partykit, pec, randomForestSRC, xgboost pour la construction des modèles.

CHAPITRE 4

Typologie phénotypique sans à priori des patients adressés pour suspicion d'amylose cardiaque

4.1 RÉSUMÉ

Objectifs

Les amyloses cardiaques (amylose à chaîne légère (AL), amylose à transthyrétine héréditaire (ATTRv), amylose à transthyrétine sénile (ATTRwt)) sont caractérisées par une grande hétérogénéité des phénotypes, ce qui entraîne un retard de diagnostic et une aggravation des conséquences. Une analyse de clustering a été réalisée afin d'identifier des profils cliniques typiques dans une large population de patients suspectée d'amylose cardiaque (AC).

Méthodes et résultats

Les données ont été recueillies dans la base de données du Centre de référence pour les amyloses cardiaques, comprenant 1394 patients suspectés d'AC entre 2010 et 2018 dont 384 (28 %) ont été diagnostiqués sans AC (témoins), 345 (25 %) diagnostiqués AL, 263 (19 %) diagnostiqués ATTRv et 402 (29 %) diagnostiqués ATTRwt. Sur la base d'un phénotypage clinique, biologique et fonctionnel complet, des analyses de clustering non supervisées ont été effectuées en utilisant l'approche des réseaux neuronaux artificiels des cartes auto-organisées (SOM) pour identifier les profils de patients (clusters) ayant des caractéristiques similaires, indépendamment du diagnostic final. L'âge moyen au sein de la cohorte était de 72 (± 13) ans. Les patients présentaient une FEVG moyenne de 52 (± 13) %. Nous avons identifié sept clusters distincts de patients présentant des profils et un pronostic contrastés, dont un groupe typique de AL, trois groupes d'hommes âgés présentant principalement un ATTRwt, et trois clusters avec un chevauchement entre témoins et patients amyloïdes.

Conclusion

L'analyse de clustering a permis d'identifier sept profils cliniques présentant des caractéristiques et des pronostics distincts et des associations variables avec un diagnostic final. Ces résultats suggèrent des domaines clés pour améliorer les compétences de diagnostic de l'amylose et pour stratifier le pronostic. Trois clusters distincts d'individus principalement ATTRwt ont notamment été révélés avec des pronostics différenciés.

Mots clés : Amylose – Clustering – Phénotype – Diagnostic – Pronostic

4.2 INTRODUCTION

Le phénotype des amyloses cardiaques (AC) est complexe. Les patients présentent généralement un phénotype de cardiomyopathie hypertrophique (CMH), associée à une insuffisance cardiaque (IC) et à un mauvais pronostic (84). L'AC partage les mêmes symptômes cardiaques (dyspnée, fibrillation auriculaire) que d'autres maladies cardiaques, telles que la cardiomyopathie hypertensive ou l'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection préservée (ICFEP)(16,18,19). Cependant, les patients atteints d'AC présentent aussi fréquemment divers autres symptômes ou "signaux d'alarme" (85), qui reflètent la physiopathologie de la maladie (62,85). Ces manifestations extracardiaques peuvent notamment inclure des atteintes neuropathiques périphériques (27), tégumentaires (typiquement, un syndrome du canal carpien, un canal lombaire étroit, un syndrome de Dupuytren sous-jacent (33,86) et oto-rhino-laryngologiques (perte d'audition (34,35) ainsi qu'une altération de la peau ou des muqueuses (macroglossie, ecchymoses péri-orbitaires, purpura cutané (31).

En raison de l'hétérogénéité de l'expression clinique de l'AC et du chevauchement potentiel avec d'autres affections cardiaques, le diagnostic de l'AC reste difficile et repose actuellement sur une combinaison complexe d'examens cliniques, biologiques et d'imagerie (62). La méconnaissance de cette hétérogénéité par les cliniciens peut exposer les patients à un diagnostic insuffisant, erroné ou tardif, ce qui retarde la prise en charge appropriée et aggrave les conséquences (34). Nous devons améliorer notre connaissance des différents phénotypes d'AC pour mieux les caractériser et aider les cardiologues à identifier les manifestations moins fréquentes justifiant des examens, cliniques et paracliniques, approfondis.

Les techniques de clustering, en tant qu'approches non supervisées d'apprentissage de données, peuvent révéler des points communs cachés ou des différences clés et pourraient aider à démêler les expressions cliniques hétérogènes de l'AC (87). L'objectif de cette étude était ainsi d'identifier et de caractériser les profils cliniques au sein d'une population mixte de contrôles et de patients diagnostiqués in fine AC, en utilisant l'analyse en clustering, et d'étudier ensuite l'association des profils établis avec le diagnostic final et leur valeur pronostique.

4.3 MÉTHODES

4.3.1 Population source et données caractéristiques

Les données analysées concernaient les résultats des examens de 1394 patients adressés au Centre de Référence National des Amyloses Cardiaques et mesurés au moment de l'inclusion, en tenant compte des derniers examens/données disponibles jusqu'à 6 mois après l'inclusion. Pour la présente analyse, 24 variables actuellement considérées comme pertinentes pour la caractérisation des AC ont été prises en compte pour la construction des clusters: données de type démographiques (âge, sexe), examen physique (indice de masse corporelle [IMC]), classe de la New York Heart Association [NYHA], pression artérielle systolique [PAS]), facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, diabète et dyslipidémie), paramètres (para)cliniques couramment associés à l'amylose (gammopathie sous-jacente, surdité (34), infiltration des téguments (33), neuropathie périphérique (27), altération de la peau/des muqueuses (31), fixation cardiaque à la scintigraphie osseuse), paramètres biologiques (mesures de NT-proBNP et de hs-cTnT (22), anémie et clairance de la créatinine), paramètres électrocardiographiques (microvoltage et arythmie) et paramètres échocardiographiques (fréquence cardiaque [FC], fraction d'éjection du ventricule gauche [FEVG], déformation globale du ventricule gauche (22) et épaisseur du septum interventriculaire [SIV]).

4.3.2 Analyses statistiques

Dans un premier temps, nous avons cherché à caractériser les différences de caractéristiques cliniques, biologiques et cardiologiques entre les patients suspectés d'AC en utilisant des groupements pr sp cifi s (a priori) basés sur le diagnostic final (c'est-à-dire le sous-type d'AC ou le groupe témoin).

La deuxième partie (principale) de l'analyse visait à identifier de nouveaux profils de patients spécifiques pour améliorer la caractérisation de l'AC en appliquant une analyse de clustering basée sur les 24 caractéristiques phénotypiques précédemment détaillées, indépendamment donc du diagnostic final.

Pour tenir compte du caractère mixte des données (variables qualitatives et quantitatives) utilisées pour la classification, nous avons d'abord effectué une étape

préparatoire d'analyse en composantes principales adaptée aux données mixtes (PCAMix) (88) pour permettre la transformation des données originales en scores continus basés sur les valeurs prédites pour les principales dimensions identifiées (89). Les 15 premières composantes principales, représentant plus de 80 % des informations, ont été extraites comme données d'entrée pour l'analyse de clustering. Les données manquantes allaient de 0% pour la plupart des variables à 55% pour l'origine ethnique. Les variables pour lesquelles les données manquantes étaient supérieures à 30 % (c'est-à-dire électrocardiographie-PR, -QRS, origine ethnique, dysphonie et hypotension orthostatique) ont été écartées de l'analyse de clustering et utilisées uniquement à titre d'illustration ; les autres données manquantes ont été imputées en utilisant l'approche des k plus proches voisins (kNN). Les niveaux de NT-proBNP et de hs-cTnT ont été transformés en logarithme pour tenir compte de l'asymétrie des données.

L'analyse de clustering a reposé sur la construction de cartes auto-organisées (SOM), approche non paramétrique basée sur les réseaux de neurones de Kohonen permettant de convertir des ensembles de données multidimensionnelles avec un grand nombre de variables en grilles simplifiées affichées sous forme de cartes 2D d'un ensemble de quartiers ("districts") (90). On rappelle que les algorithmes SOMs attribuent à chaque individu une zone spécifique sur la carte en fonction de leurs caractéristiques, plaçant des individus similaires à proximité et des individus distincts dans des zones éloignées, ce qui permet d'établir des comparaisons visuelles des caractéristiques, des patients et des sous-types de maladies. Cette technique est particulièrement utile pour établir des comparaisons visuelles de caractéristiques de patients et de sous-types de maladies uniques ou qui se chevauchent (81). Les SOMs ont été construits en utilisant le package *Numero* sur la plateforme statistique R (78) et en appliquant l'approche développée dans le cadre du package *Numero* du logiciel d'analyse R, en 1) construisant les SOMs avec une vérification statistique de la robustesse des contrastes observés par des tests de permutation et 2) en déterminant manuellement les groupements appropriés sur la visualisation directe des patterns obtenus.

Une analyse de sensibilité utilisant l'approche model-based de type Expectation-Maximization a été menée afin de vérifier la robustesse des principaux résultats lors de la détermination du nombre optimal de clusters. Nous avons utilisé pour cela le package *mclust* dans R, en testant une large gamme de structures de covariance et en utilisant le

critère d'information bayésien (BIC) pour déterminer la classification la plus parcimonieuse (91).

À titre illustratif, des biplots de Gabriel ont été tracés pour projeter les patients le long des axes des composantes principales des variables caractéristiques, en colorant les patients en fonction d'une part de leur diagnostic final et d'autre part de leur cluster d'assignement, permettant une évaluation visuelle directe de la capacité de discrimination en fonction des sous-groupes.

4.4 RÉSULTATS

Analyses comparatives en fonction du diagnostic final

La **Table 2** et la **Figure 16** montrent les principales caractéristiques cliniques et biologiques de la population étudiée dans son ensemble et selon le diagnostic final établi. 1394 patients ont été inclus dont 345 (24,7 %) ont reçu un diagnostic d'AL, 263 (18,9 %) d'ATTRv, 402 (28,8 %) d'ATTRwt, et l'amylose a été exclue pour 384 (27,5 %) patients. Dans l'ensemble, les patients atteints d'ATTRwt étaient plus âgés et plus majoritairement des hommes, avec une prévalence plus élevée d'infiltration des téguments et de surdité que les autres patients. Les patients atteints d'ATTRv étaient fréquemment d'origine afro-antillaise ou portugaise et présentaient souvent une neuropathie périphérique. Les patients atteints d'AL présentaient plus fréquemment une altération cutanéomuqueuse et étaient ceux présentant les classes de NYHA et les niveaux de NT-proBNP/hs-cTnT les plus élevés. Les patients sans amylose présentaient une forte prévalence de facteurs de risque CV (diabète, dyslipidémie, hypertension).

Table 2. Caractéristiques des patients dans leur ensemble et selon le diagnostic établi

	N complétés	Total N=1394	Pas d'amylose N=384	AL N=345	ATTRv N=263	ATTRwt N=402	
Caractéristiques cliniques							
Âge, années	1394	71.5 ±13.2	68.3 ±14.9	66.9 ±11.4	67.9 ±12.6	81.0 ±7.3	
Sexe, hommes	1394	984 (70.6%)	242 (63.0%)	214 (62.0%)	176 (66.9%)	352 (87.6%)	
Ethnicité/pays d'origine	Caucasien	695	447 (64.3%)	28 (50.0%)	130 (69.1%)	51 (28.7%)	238 (87.2%)
	Afro-Caribéens		65 (9.4%)	6 (10.7%)	10 (5.3%)	44 (24.7%)	5 (1.8%)
	Afrique du Nord		120 (17.3%)	19 (33.9%)	31 (16.5%)	55 (30.9%)	15 (5.5%)
	Portugais		53 (7.6%)	2 (3.6%)	13 (6.9%)	25 (14.0%)	13 (4.8%)
	Autres		10 (1.4%)	1 (1.8%)	4 (2.1%)	3 (1.7%)	2 (0.7%)
Indice de masse corporelle, kg/m ²	1394	25.3 ±4.7	26.7 ±5.9	24.2 ±4.3	24.7 ±4.0	25.4 ±3.7	
Diabète	1394	269 (19.3%)	116 (30.2%)	48 (13.9%)	39 (14.8%)	66 (16.4%)	
Dyslipidémie	1394	425 (30.5%)	128 (33.3%)	92 (26.7%)	55 (20.9%)	150 (37.3%)	
Hypertension	1394	706 (50.6%)	238 (62.0%)	127 (36.8%)	109 (41.4%)	232 (57.7%)	
Anémie	1298	589 (42.3%)	183 (47.7%)	173 (50.1%)	94 (35.7%)	139 (34.6%)	
Symptômes d'amylose							
Atteinte cutanéomuqueuse	1394	214 (15.4%)	4 (1.0%)	124 (35.9%)	35 (13.3%)	51 (12.7%)	
Infiltration des téguments	1394	523 (37.5%)	27 (7.0%)	72 (20.9%)	144 (54.8%)	280 (69.7%)	
Neuropathie périphérique	1394	668 (47.9%)	188 (49.0%)	150 (43.5%)	193 (73.4%)	137 (34.1%)	
Surdité	1394	343 (24.6%)	13 (3.4%)	58 (16.8%)	67 (25.5%)	205 (51.0%)	
Caractérisation de l'amylose							
Mutation ATTR	998	260 (26.1%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	259 (100.0%)	0 (0.0%)	
Génotype	Pas de mutation	998	738 (73.9%)	196 (100.0%)	154 (99.4%)	0 (0.0%)	388 (100.0%)
	Val122Ile		116 (11.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	116 (44.8%)	0 (0.0%)
	Val30Met		65 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	65 (25.1%)	0 (0.0%)
	Autre mutation		79 (7.9%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	78 (30.1%)	0 (0.0%)

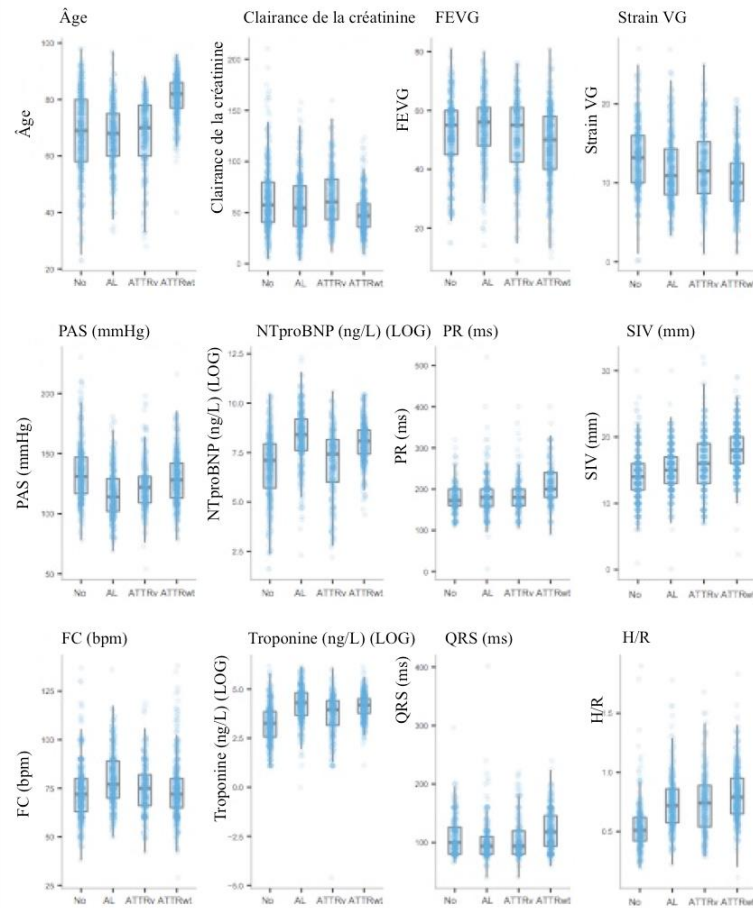
Fixation cardiaque à la scintigraphie							
osseuse		1394	692 (49.6%)	24 (6.3%)	88 (25.5%)	192 (73.0%)	388 (96.5%)
Gammopathie sous-jacente							
		1394	477 (34.2%)	35 (9.1%)	345 (100.0%)	18 (6.8%)	79 (19.7%)
Hémodynamique et caractéristiques cardiologiques							
NYHA	I	1394	281 (20.2%)	119 (31.0%)	39 (11.3%)	70 (26.6%)	53 (13.2%)
	II		559 (40.1%)	137 (35.7%)	125 (36.2%)	107 (40.7%)	190 (47.3%)
	III		437 (31.3%)	94 (24.5%)	139 (40.3%)	73 (27.8%)	131 (32.6%)
	IV		117 (8.4%)	34 (8.9%)	42 (12.2%)	13 (4.9%)	28 (7.0%)
Microvoltage		1394	380 (27.3%)	66 (17.2%)	156 (45.2%)	70 (26.6%)	88 (21.9%)
Arythmie		1394	294 (21.1%)	57 (14.8%)	39 (11.3%)	38 (14.4%)	160 (39.8%)
Pacemaker ou DAI		1146	130 (11.3%)	33 (12.1%)	17 (5.7%)	19 (9.0%)	61 (16.7%)
Fréquence cardiaque							
(bpm)		1394	75.3 (±14.4)	72.8 (±14.1)	79.4 (±14.0)	74.8 (±13.0)	74.3 (±15.1)
PAS (mmHg)		1394	126.0 (±22.5)	134.2 (±24.1)	115.9 (±20.4)	123.3 (±20.2)	128.6 (±20.3)
FEVG (%)		1394	51.5 (±12.5)	52.6 (±12.3)	54.2 (±11.5)	51.4 (±13.3)	48.4 (±12.4)
PR (ms)		796	188.7 (±47.1)	175.9 (±35.0)	185.1 (±51.1)	184.6 (±44.4)	209.6 (±48.7)
QRS (ms)		985	110.4 (±34.4)	109.8 (±33.4)	102.2 (±34.0)	106.3 (±34.0)	119.8 (±33.7)
Strain VG (absolu)		1394	11.8 (±4.3)	13.2 (±4.2)	11.7 (±4.3)	12.1 (±4.6)	10.3 (±3.6)
SIV (mm)		1394	15.9 (±3.9)	13.9 (±3.6)	15.3 (±3.2)	16.2 (±4.5)	17.9 (±3.4)
H/R		1174	0.71 (±0.25)	0.54 (±0.21)	0.74 (±0.23)	0.73 (±0.26)	0.81 (±0.22)
Caractéristiques biologiques							
Clairance de la							
créatinine (Cockroft)		1394	58.2 (±27.9)	63.4 (±32.8)	58.1 (±28.2)	65.0 (±27.9)	49.0 (±18.8)
Hémoglobine (g/dL)							
		1298	12.7 (±1.9)	12.4 (±2.0)	12.3 (±2.0)	13.0 (±1.7)	13.2 (±1.8)
NT-proBNP (ng/L)							
		1275	2553 (892–5808)	1063 (258–2988)	10328	3961	5812
hs-cTnT (ng/L)							
		1132	56 (27–94)	22 (12–46)	83 (48–136)	56 (28–87)	66 (42–94)

Les résultats présentés sont n (%) pour les variables catégorielles et la moyenne (±écart type) pour les variables continues sauf pour la NT-proBNP et la hs-cTnT où les résultats présentés sont la médiane (Q1-Q3) où (Q1-Q3) représente l'écart interquartile (premier et troisième quartiles).

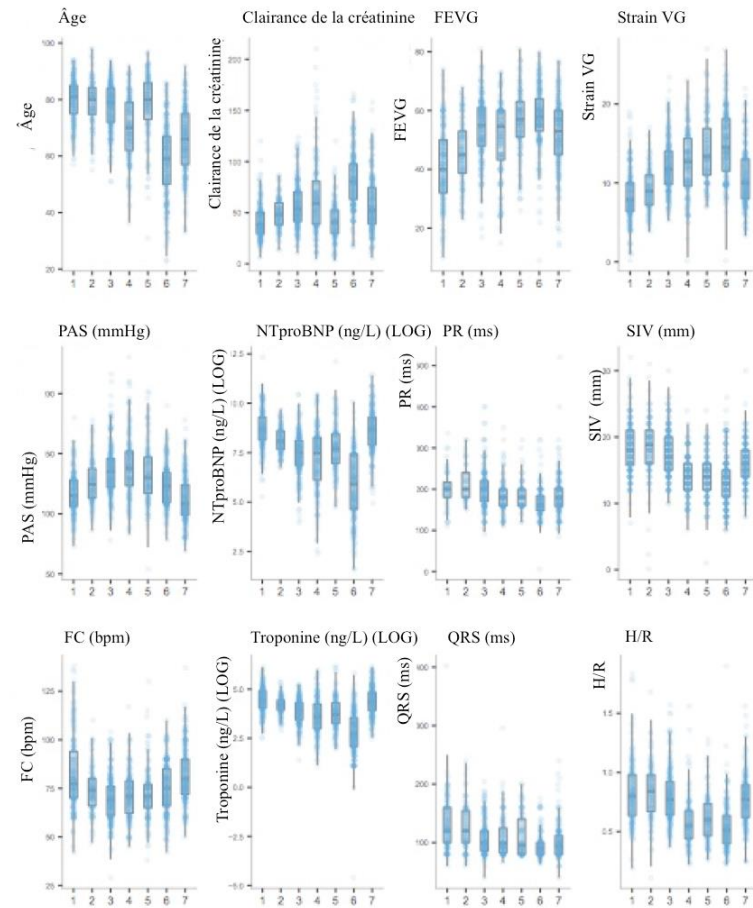
PR: mesure du complexe PR à l'ECG ; QRS : mesure du complexe QRS à l'ECG ; H/R : épaisseur pariétale relative. Les autres mutations de 5 patients ou plus ont inclus les mutations de Ser77Tyr, Ile107Val, Ser77Phe, Ile68Leu. Toutes les p-values mesurées entre chaque sous diagnostic établi sont <0,0001.

Figure 16. Distribution en boxplots des caractéristiques continues des patients selon le diagnostic établi (A) et les groupes identifiés par les cartes auto-organisées (B)

A. Par diagnostic établi



B. Par clusters (N = 7)



Légende

Les données sont présentées sous forme de boxplots, la ligne horizontale indiquant la médiane, les bords de la boîte l'intervalle interquartile et les moustaches s'étendant jusqu'à 1,5 fois l'écart interquartile au-dessus et au-dessous de la boîte ; les points représentent des patients individuels.

Analyse de clustering

La **Figure 17** montre les résultats de l'analyse de clustering en montrant les distributions polarisées des caractéristiques des patients sur les cartes, comme le montrent les colorations contrastées du bleu (valeurs les plus basses) au rouge (valeurs les plus élevées). À partir de ces résultats, sept groupes de patients présentant des phénotypes homogènes ont été constitués. Les frontières des clusters sont indiquées en haut à gauche et sous forme de lignes noires continues sur les cartes, les caractéristiques détaillées étant présentées dans la **Table 3** et la **Figure 16-B**. Un résumé des caractéristiques typiques de ces sept groupes figure dans la **Table 4**, et un diagramme d'accord dans la **Figure 18** illustre les relations entre les phénotypes cliniques identifiés par l'analyse en clustering et le diagnostic final établi.

Le cluster 1 (N=263, 19%) est situé dans la partie supérieure gauche des cartes et comprend une forte proportion de patients AL caractérisés par des paramètres CV altérés (valeurs les plus élevées de NT-proBNP, hs-cTnT et de classe NYHA ; valeurs les plus faibles de FEVG et de strain) et les plus fortes proportions avec une gammopathie sous-jacente, une microvoltage et une altération de la peau/muqueuse.

Les clusters 2 (N=200, 14%), 3 (N=124, 9%) et 4 (N=250, 18%) comprennent les patients de la partie droite des cartes, qui étaient pour la plupart des hommes âgés présentant les proportions les plus élevées de fixation cardiaque à la scintigraphie osseuse et de signes extra-cardiaques tels que l'infiltration des téguments et la surdité ainsi que la plus forte épaisseur du septum interventriculaire.

Les différences entre chacun de ces clusters reposent principalement sur la base de proportions variables de facteurs de risque et de maladies CV notamment la dyslipidémie, l'hypertension et l'arythmie. Le cluster 2 présente ainsi des proportions élevées de facteurs de risque et de paramètres CV altérés. Le cluster 3, quant à lui, présente des paramètres CV altérés avec une arythmie isolée mais de faibles proportions de facteurs de risque. Enfin, le cluster 4 présente inversement des proportions élevées de facteurs de risque mais des paramètres CV préservés. Les groupes 2 à 4 sont tous composés principalement de patients atteints d'ATTRwt ($\geq 58\%$) mais comprennent également des proportions importantes de patients atteints d'ATTRv (de 21 % à 28 %).

Les clusters 5 (N=149, 11%), 6 (N=230, 16%) et 7 (N=178, 13%), situés au centre et dans le quadrant inférieur gauche des cartes, sont principalement composés de patients sans amylose, avec des phénotypes variés et des chevauchements avec les patients atteints d'AC. Le cluster 5, situé au centre des cartes, est caractérisé par des patients plus âgés présentant une faible proportion de facteurs de risque CV et de signes extra-cardiaques, mais une forte proportion d'anémie et, dans une moindre mesure, de neuropathie périphérique et d'arythmie. Les patients présentant ce phénotype n'étaient pour la plupart pas atteints d'amylose, mais comprenaient également une proportion modérée de patients atteints d'AL (25 %). Le cluster 6 comprend les patients de la partie gauche des cartes, essentiellement des hommes jeunes, avec de faibles proportions de facteurs de risque et de maladies CV, une fonction cardiaque préservée, mais une proportion remarquablement élevée de neuropathie périphérique et un quart ont une origine portugaise. Les patients du cluster 6 n'étaient pour la plupart pas atteints d'amylose, mais comprennent également une proportion importante de patients ATTRv atteints de neuropathie (34 %). Le cluster 7 comprend les patients de la partie inférieure gauche des cartes, caractérisés par une majorité d'hommes d'environ 70 ans présentant une très forte proportion de facteurs de risque CV (dyslipidémie, hypertension, diabète, IMC élevé) mais seulement des biomarqueurs cardiaques légèrement altérés.

Les résultats de l'analyse complémentaire de sensibilité utilisant l'approche model-based de type Expectation-Maximization (EM) a identifié une solution à sept clusters comme étant la classification la plus parcimonieuse, confirmant ainsi le nombre de clusters trouvé avec l'approche SOM.

La représentation en biplots 2-D (**Figure 19**) illustre les principales différences entre les patients en fonction de leur diagnostic final (**panel A**) ou de leur cluster par SOM (**panel B**). Comme prévu, les patients diagnostiqués avec une AL ou du cluster 1 ont été projetés distinctement le long de variables relatives à la présentation clinique typique de la maladie (c'est-à-dire, atteinte cutanée et muqueuse, gammopathie sous-jacente, microvoltage). En ce qui concerne les autres diagnostics et clusters, la séparation des sous-groupes était plus claire après le clustering qu'en considérant le diagnostic établi. Le clustering a ainsi accentué les principales différences de phénotypes.

Table 3. Caractéristiques des patients selon les clusters identifiés par les cartes auto-organisatrices (SOMs)

		Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	Cluster 5	Cluster 6	Cluster 7
		N=263	N=200	N=124	N=250	N=149	N=230	N=178
Caractéristiques cliniques								
Âge, années		65.2 ±11.5	79.8 ±7.8	79.0 ±8.4	77.3 ±8.1	78.3 ±11.3	58.1 ±13.6	70.0 ±11.1
Sexe, hommes		149 (56.7%)	172 (86.0%)	106 (85.5%)	210 (84.0%)	76 (51.0%)	147 (63.9%)	124 (69.7%)
Ethnicité/pays d'origine	Caucasien	108 (74.0%)	58 (60.4%)	64 (71.9%)	133 (68.9%)	28 (53.8%)	31 (45.6%)	25 (49.0%)
	Afro-Caribéens	8 (5.5%)	12 (12.5%)	11 (12.4%)	16 (8.3%)	4 (7.7%)	6 (8.8%)	8 (15.7%)
	Afrique du Nord	19 (13.0%)	21 (21.9%)	12 (13.5%)	27 (14.0%)	16 (30.8%)	12 (17.6%)	13 (25.5%)
	Portugais	7 (4.8%)	5 (5.2%)	1 (1.1%)	14 (7.3%)	4 (7.7%)	18 (26.5%)	4 (7.8%)
	Autres	4 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	3 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (1.5%)	1 (2.0%)
Indice de masse corporelle, kg/m ²		24.0 (±4.1)	24.8 ±3.8	25.2 ±4.1	25.8 ±3.2	23.2 ±3.9	25.3 ±3.8	29.4 ±6.9
Diabète		24 (9.1%)	28 (14.0%)	6 (4.8%)	56 (22.4%)	7 (4.7%)	11 (4.8%)	137 (77.0%)
Dyslipidémie		48 (18.3%)	84 (42.0%)	8 (6.5%)	123 (49.2%)	23 (15.4%)	28 (12.2%)	111 (62.4%)
Hypertension		69 (26.2%)	122 (61.0%)	40 (32.3%)	180 (72.0%)	80 (53.7%)	53 (23.0%)	162 (91.0%)
Anémie		124 (47.1%)	96 (48.0%)	29 (23.4%)	75 (30.0%)	106 (71.1%)	63 (27.4%)	96 (53.9%)
Symptômes d'amylose								
Atteinte cutanéomuqueuse		124 (47.1%)	23 (11.5%)	15 (12.1%)	40 (16.0%)	0 (0.0%)	8 (3.5%)	4 (2.2%)
Infiltration des téguments		59 (22.4%)	101 (50.5%)	107 (86.3%)	186 (74.4%)	17 (11.4%)	36 (15.7%)	17 (9.6%)
Neuropathie périphérique		131 (49.8%)	82 (41.0%)	32 (25.8%)	122 (48.8%)	75 (50.3%)	164 (71.3%)	62 (34.8%)
Surdité		40 (15.2%)	63 (31.5%)	70 (56.5%)	140 (56.0%)	8 (5.4%)	12 (5.2%)	10 (5.6%)
Caractérisation de l'amylose								
Diagnostic établi	Pas d'amylose	13 (4.9%)	27 (13.5%)	3 (2.4%)	12 (4.8%)	75 (50.3%)	122 (53.0%)	132 (74.2%)
	AL	230 (87.5%)	15 (7.5%)	2 (1.6%)	12 (4.8%)	37 (24.8%)	26 (11.3%)	23 (12.9%)
	ATTRv	12 (4.6%)	43 (21.5%)	35 (28.2%)	67 (26.8%)	17 (11.4%)	78 (33.9%)	11 (6.2%)
	ATTRwt	8 (3.0%)	115 (57.5%)	84 (67.7%)	159 (63.6%)	20 (13.4%)	4 (1.7%)	12 (6.7%)
Mutation ATTR		11 (8.1%)	44 (25.1%)	34 (28.6%)	66 (28.0%)	17 (20.2%)	77 (53.1%)	11 (10.6%)
Génotype	Pas de mutation	124 (91.9%)	131 (74.9%)	85 (71.4%)	170 (72.0%)	67 (79.8%)	68 (46.9%)	93 (89.4%)
	V122I	0 (0.0%)	35 (20.0%)	24 (20.2%)	36 (15.3%)	9 (10.7%)	5 (3.4%)	7 (6.7%)
	V30M	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16 (6.8%)	5 (6.0%)	44 (30.3%)	0 (0.0%)
	Autres	11 (8.1%)	9 (5.1%)	10 (8.4%)	14 (5.9%)	3 (3.6%)	28 (19.3%)	4 (3.8%)

Fixation cardiaque à la scintigraphie osseuse		66 (25.1%)	171 (85.5%)	121 (97.6%)	234 (93.6%)	36 (24.2%)	30 (13.0%)	34 (19.1%)
Gammopathie sous-jacente		243 (92.4%)	50 (25.0%)	16 (12.9%)	44 (17.6%)	48 (32.2%)	37 (16.1%)	39 (21.9%)
Hémodynamique et caractéristiques cardiologiques								
NYHA	I	14 (5.3%)	14 (7.0%)	13 (10.5%)	41 (16.4%)	16 (10.7%)	149 (64.8%)	34 (19.1%)
	II	75 (28.5%)	32 (16.0%)	67 (54.0%)	153 (61.2%)	95 (63.8%)	64 (27.8%)	73 (41.0%)
	III	132 (50.2%)	93 (46.5%)	43 (34.7%)	56 (22.4%)	33 (22.1%)	16 (7.0%)	64 (36.0%)
	IV	42 (16.0%)	61 (30.5%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	5 (3.4%)	1 (0.4%)	7 (3.9%)
Microvoltage		147 (55.9%)	48 (24.0%)	17 (13.7%)	61 (24.4%)	23 (15.4%)	53 (23.0%)	31 (17.4%)
Arythmie		30 (11.4%)	122 (61.0%)	58 (46.8%)	26 (10.4%)	32 (21.5%)	5 (2.2%)	21 (11.8%)
Pacemaker ou DAI		12 (5.2%)	35 (19.3%)	24 (21.8%)	22 (9.5%)	18 (15.4%)	5 (3.5%)	14 (10.5%)
Fréquence cardiaque (bpm)		82.1 (±18.7)	73.7 (±10.9)	69.6 (±11.5)	71.4 (±11.6)	71.9 (±13.2)	82.0 (±14.0)	73.8 (±12.7)
PAS (mmHg)		116.7 (±17.4)	126.3 (±18.2)	136.0 (±20.9)	139.3 (±25.9)	132.8 (±23.9)	112.3 (±19.3)	124.1 (±16.3)
FEVG (%)		41.3 (±12.8)	45.9 (±10.9)	54.0 (±10.5)	50.6 (±12.6)	55.9 (±10.6)	52.4 (±11.7)	57.8 (±10.2)
PR (ms)		199.9 (±47.2)	212.7 (±45.3)	201.0 (±49.1)	183.3 (±41.9)	187.3 (±35.3)	183.2 (±52.4)	169.5 (±36.5)
QRS (ms)		129.7 (±43.3)	124.7 (±37.8)	109.2 (±28.7)	109.1 (±34.0)	111.5 (±35.0)	100.6 (±28.3)	95.7 (±22.5)
Strain VG (absolu)		8.4 (±3.3)	9.1 (±2.6)	12.1 (±3.2)	12.4 (±4.0)	14.2 (±4.1)	10.7 (±3.6)	15.2 (±4.2)
SIV (mm)		18.2 (±3.7)	18.3 (±4.3)	17.6 (±3.3)	14.2 (±3.0)	14.1 (±3.3)	15.8 (±3.0)	13.0 (±3.6)
H/R		0.8 (±0.3)	0.8 (±0.2)	0.8 (±0.2)	0.6 (±0.2)	0.6 (±0.2)	0.8 (±0.2)	0.5 (±0.2)
Caractéristiques biologiques								
Clairance de la créatinine (Cockroft)		41.7 (±17.2)	48.9 (±14.6)	57.1 (±21.2)	64.5 (±36.1)	42.0 (±18.8)	60.9 (±27.6)	81.4 (±27.3)
Hémoglobine (g/dL)		12.7 (±2.1)	13.6 (±1.5)	13.3 (±1.7)	12.1 (±2.1)	11.7 (±1.9)	12.6 (±1.9)	13.2 (±1.7)
NT-proBNP (ng/L)		5897 (3513-11148)	3266 (2129-5466)	1737 (919-3312)	1766 (414-3981)	2233 (1075-4909)	5288 (2487-10328)	183 (63-654)
hs-cTnT (ng/L)		96 (68-143)	66 (50-83)	52 (31-75)	34 (19-73)	35 (21-69)	83 (53-130)	11 (6-20)

Les résultats présentés sont n (%) pour les variables catégorielles et la moyenne (±écart type) pour les variables continues sauf pour la NT-proBNP et la hs-cTnT où les résultats présentés sont la médiane (Q1-Q3) où (Q1-Q3) représente l'écart interquartile (premier et troisième quartiles).

PR: mesure du complexe PR à l'ECG ; QRS : mesure du complexe QRS à l'ECG ; H/R : épaisseur pariétale relative. Les autres mutations de 5 patients ou plus ont inclus les mutations de Ser77Tyr, Ile107Val, Ser77Phe, Ile68Leu.

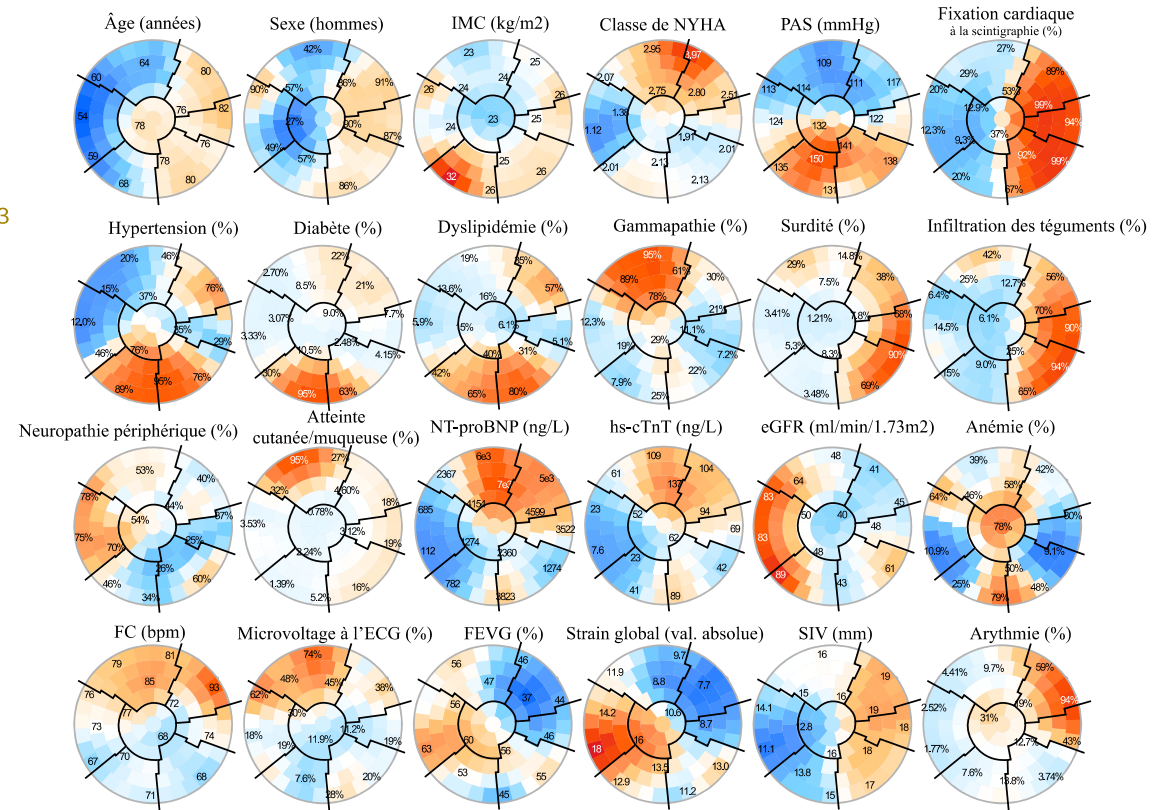
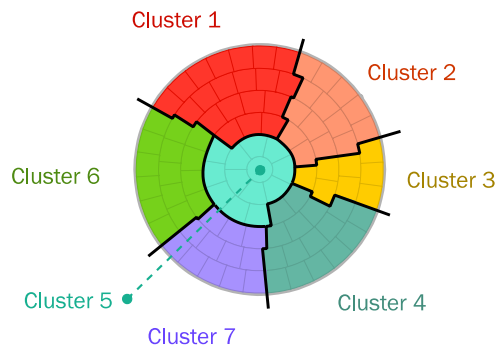
Toutes les p-values mesurées entre chaque sous diagnostic établi sont <0,0001.

Table 4. Résumé des principales caractéristiques des sept clusters identifiés par les SOMs

		Cluster 1 N=263	Cluster 2 N=200	Cluster 3 N=124	Cluster 4 N=250	Cluster 5 N=149	Cluster 6 N=230	Cluster 7 N=178
Diagnostic établi	AL	•••				•		
	ATTRwt		•••	•••	•••			
	ATTRv		•	•	•		•	
	Pas d'amylose					••	••	•••
Démographie	Âge	~ 70	~ 80	~ 80	~ 80	~ 80	~ 60	~ 70
	Sexe ratio	Equilibré	Hommes •••	Hommes •••	Hommes •••	Equilibré	Hommes •• /Femmes •	Hommes •• /Femmes •
Caractéristiques de l'amylose	Infiltration des téguments	•	•••	•••	•••			
	Atteinte cutanéomuqueuse	•••						
	Neuropathie périphérique	••	•		•	••	•••	
	Gammopathie	•••	•			•	•	•
Caractéristiques cardiovasculaires	Facteurs de risque		••		••			•••
	SIV	•	•••	•••	•••			
	NT-proBNP/troponine	•••	•••	••	•	•		•
Pronostic	Mortalité à 4 ans	57.2%	78.6%	49.7%	36.8%	32.9%	14.5%	30.9%

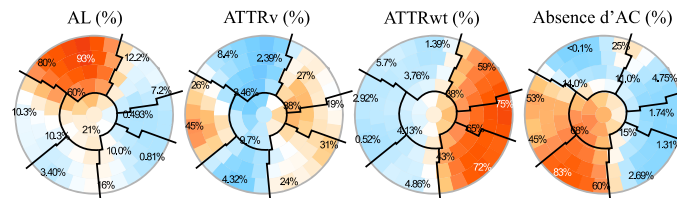
Figure 17. Résultats de l'analyse de clustering par les SOMs

Clusters



 l ments d'illustration

Diagnostic final



Légende

- Partie gauche : sur la base de l'identification visuelle des patterns clés des cartes de la partie droite, les districts proches ont été combinés pour fournir sept clusters de patients appropriés. Les limites du cluster sont délimitées par les lignes noires pleines.

- Partie droite : l'analyse non supervisée des SOMs a placé tous les patients identifiés comme globalement similaires pour les paramètres cliniques et paracliniques dans l'un des 66 districts de la carte. Plus les patients étaient similaires en termes de phénotypage global, plus ils ont été placés près les uns des autres sur la carte. Chaque carte individuelle indique les valeurs moyennes ou les proportions par district pour chaque caractéristique ; le bleu indique les valeurs moyennes les plus faibles et le rouge les plus élevées, avec des numéros détaillés indiqués pour une sélection de districts représentatifs dans chaque SOM.

Figure 18. Diagramme d'accords pour illustrer les relations entre les phénotypes cliniques identifiés par l'analyse de clustering et le diagnostic final d'amylose cardiaque.

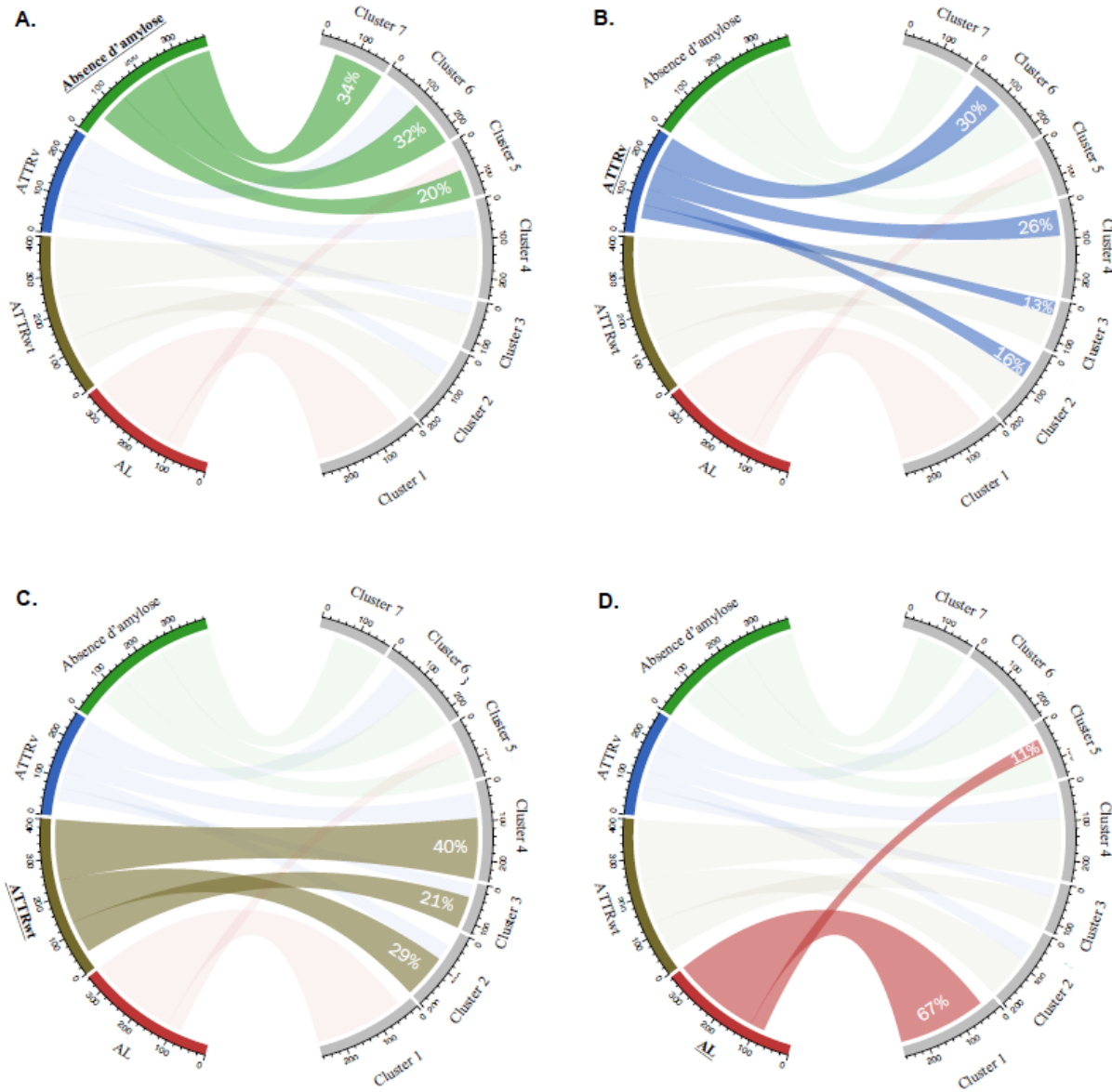
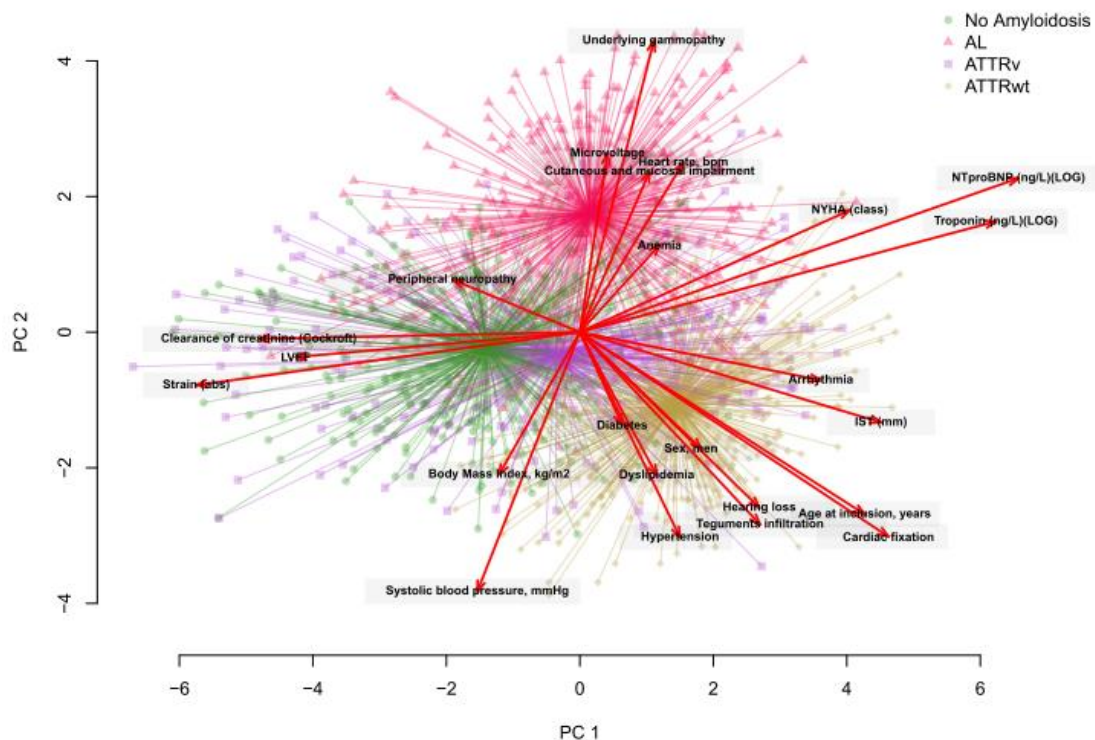
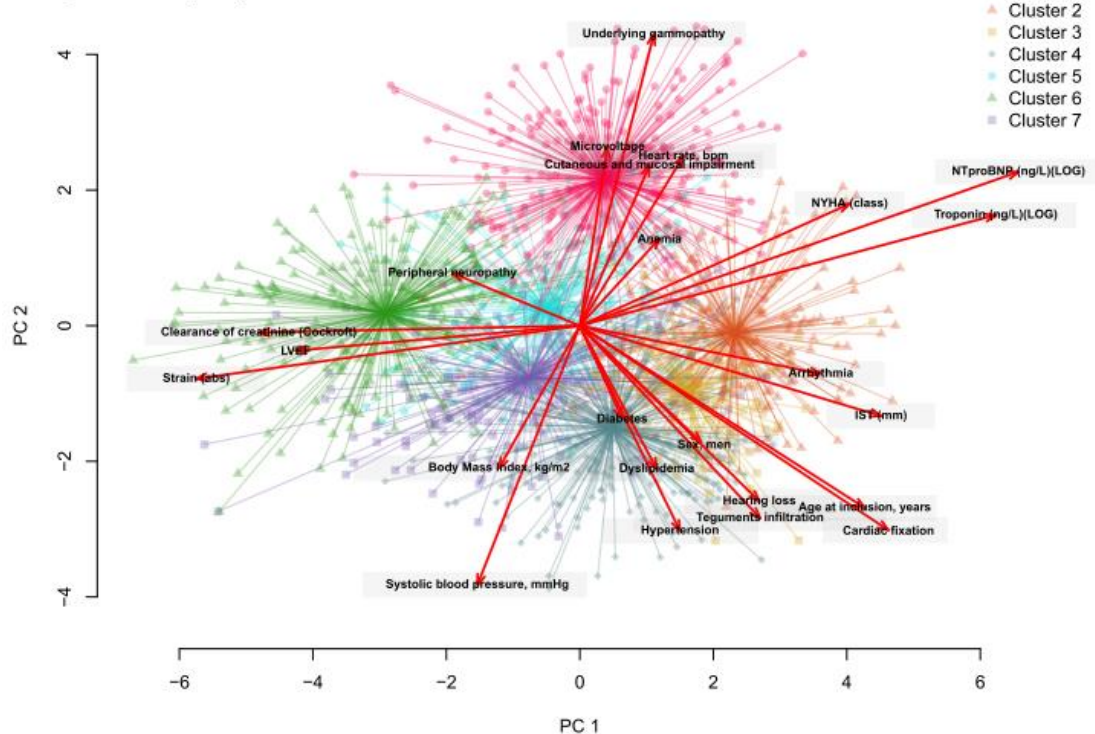


Figure 19. Représentations par biplots des principales caractéristiques des patients selon le diagnostic établi final (A) et les clusters identifiés par les SOMs (B).

A. By final amyloid status



B. By clusters (N=7)



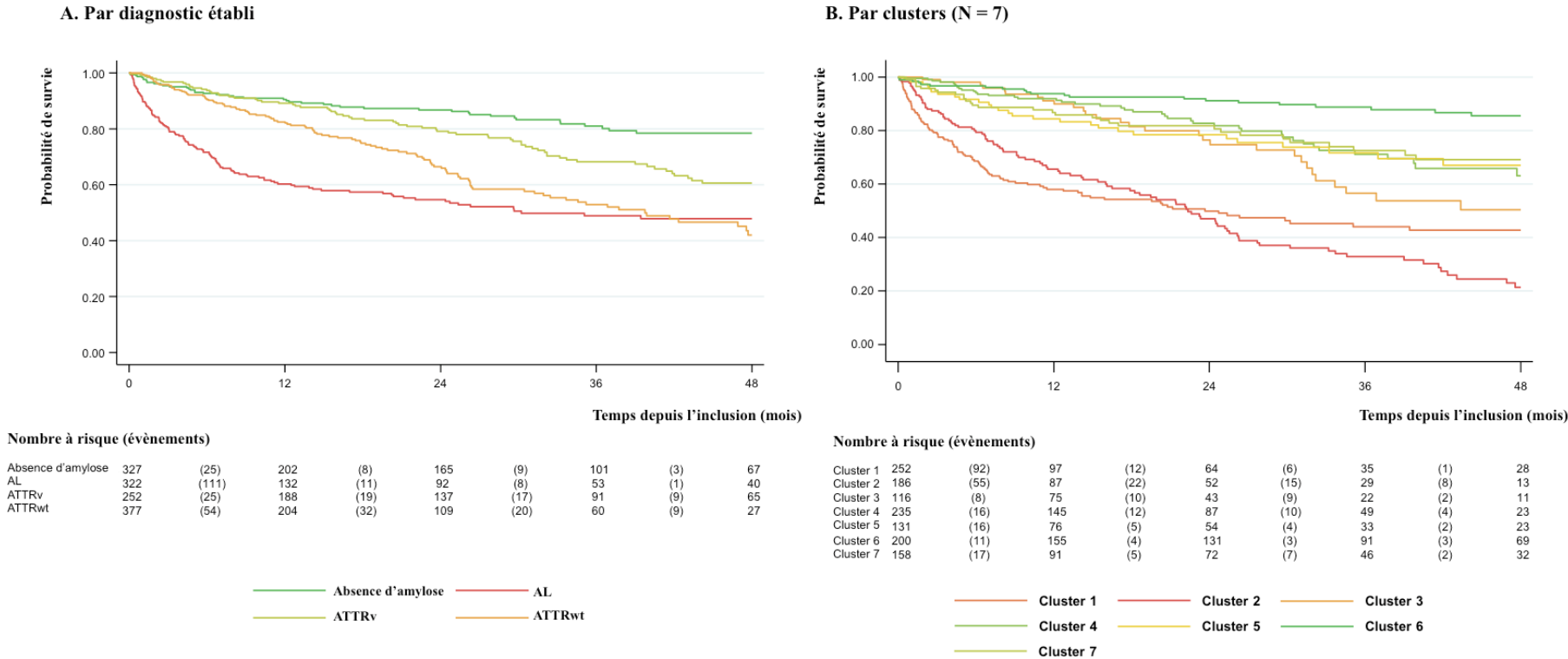
Légende

La figure permet de visualiser les relations entre les variables utilisées pour construire les groupes (flèches) tout en affichant simultanément les patients (points), en fonction de leurs caractéristiques individuelles. Les résultats sont projetés sur les 2 premières dimensions (PC1, PC2) générées par l'analyse en composantes principales. Les couleurs des observations correspondent au diagnostic établi (A) ou à la solution à sept clusters issue de l'analyse en cluster (B).

Analyses pronostiques

La **Figure 20** montre les résultats des analyses de survie globale à 4 ans en fonction du diagnostic final établi (**panel-A**) ou des clusters donnés par les SOMs (**panel-B**). La **Table 4** indique les mortalités à 4 ans médianes correspondantes selon les clusters donnés par les SOMs. Les meilleurs résultats de survie ont été obtenus pour les patients sans amylose et le cluster 6 ; les résultats les plus sévères ont été obtenus pour les patients AL et les patients des clusters 1 et 2, avec des résultats intermédiaires pour les patients ATTRwt et ATTRv et les patients des clusters 3, 4, 5 et 7.

Figure 20. Courbes de Kaplan-Meier de survie globale selon le diagnostic établi (A) et les clusters identifiés par les SOMs (B).



DISCUSSION

À notre connaissance, il s'agit de la première étude utilisant l'analyse de clustering pour identifier les présentations paracliniques en fonction des phénotypes chez un large ensemble de patients avec et sans amylose. Nous avons identifié sept clusters distincts avec des profils et un pronostic contrastés, comprenant notamment trois groupes d'hommes âgés présentant principalement l'ATTRwt. Un groupe d'AL typique ainsi que trois clusters avec un chevauchement entre témoins et patients amyloïdes ont également été révélés. Ces résultats suggèrent des domaines clés pour améliorer les compétences de diagnostic de l'amylose et stratifier le pronostic des patients. Cet enjeu est d'une importance essentielle car l'hétérogénéité de l'expression de la maladie et le manque d'outils de diagnostic précoce et de connaissances concernant la gestion de l'amylose peuvent entraîner des retards dans le diagnostic et une aggravation du pronostic (92).

Les patients atteints d'ATTRwt sont répartis essentiellement sur 3 profils phénotypiques distincts aux pronostics contrastés

Les patients atteints d'ATTRwt sont pour la plupart (89%) répartis en trois clusters : 29% de tous les ATTRwt figurent dans le cluster 2, 20% dans le cluster 3 et 40% dans le cluster 4. Les trois clusters sont composés d'hommes âgés présentant fréquemment une infiltration des téguments mais les clusters se distinguent par des biomarqueurs cardiaques et de facteurs de risques différenciés : le cluster 2 est marqué par la plus forte prévalence de facteurs de risque CV et d'arythmie, avec des valeurs élevées de biomarqueurs cardiaques et, par conséquent, le pire pronostic. Les facteurs de risque CV sont également prévalents dans le cluster 4, mais les biomarqueurs cardiaques (NT-proBNP, hs-cTnT) sont nettement plus faibles, avec de ce fait un meilleur pronostic que les clusters 3 et 4. Les mortalités à 4 ans post-inclusion de ces 3 profils sont respectivement de 37% pour le groupe "biomarqueurs cardiaques - & facteurs de risques +" (cluster 4); de 50% pour le groupe "biomarqueurs cardiaques + & facteurs de risques -" (cluster 3) et de 79% pour le groupe "biomarqueurs cardiaques + & facteurs de risques +" (cluster 2), ce qui constitue des différences importantes et pourrait suggérer une prise en charge différenciée des ATTRwt selon leur niveau de risque.

L'ATTRwt est sous-diagnostiquée et pourrait représenter 13% des cas d'insuffisance cardiaque chez les hommes âgés (17,40). L'âge est un déterminant majeur du risque de maladie cardiovasculaire (93). Les principaux processus impliqués sont un stress oxydatif excessif et une inflammation chronique de faible intensité qui se superposent à la capacité limitée de régénération du cœur (93). Cette situation pourrait expliquer pourquoi les patients des clusters 2 et 4 présentent une forte prévalence de facteurs de risque cardiovasculaire tels que la dyslipidémie, l'hypertension et le diabète. En ce qui concerne la gravité de l'atteinte cardiaque, le cluster 4 semble plus sévère que le cluster 2, sans explication claire, si ce n'est que les patients du cluster 4 ont près de deux ans de moins de ceux du cluster 2 et souffrent fréquemment d'arythmie. Les différences de durée de développement de la maladie pourraient contribuer à cette différence entre les deux groupes. En revanche, les patients du cluster 3, dont l'âge moyen est similaire à celui des patients du cluster 2, présentent une amylose cardiaque modérément grave avec un pronostic intermédiaire. Ces patients présentent très peu de facteurs de risque CV par rapport aux patients du cluster 2, ce qui confirme le rôle aggravant que les facteurs de risque CV pourraient jouer et même leur contribution potentielle au développement de l'amylose ATTRwt (94).

Les patients atteints d'AL avaient un phénotype distinct associé à un mauvais pronostic

De nombreux patients AL (61 %) se trouvent dans le cluster 1, caractérisé par une amylose cardiaque grave avec un taux élevé de NT-proBNP, des signes cliniques relevant de l'insuffisance cardiaque tel que des classes de NYHA élevées, une épaisseur du septum interventriculaire importante, un microvoltage à l'échocardiographie, une forte prévalence d'atteinte cutanée/muqueuse, de neuropathie périphérique et de gammopathie. Le cluster 1 a le plus mauvais pronostic parmi les clusters. Cette constatation concorde avec la gravité de la maladie d'AL et le mauvais pronostic qui lui est associé, conformément aux rapports précédents. Il est à noter que les patients atteints d'AL sont marginalement répartis dans d'autres clusters, y compris dans le cluster 5, caractérisé par des patients plus âgés présentant un taux de NT-proBNP plus faible et composé principalement de patients sans amylose.

Les patients ATTRv présentent des phénotypes multiples

Les patients ATTRv sont répartis en plusieurs clusters, dont les clusters 6, 4, 2 et 3, représentant respectivement 30 %, 25 %, 16 % et 13 % des patients ATTRv, et présentent des présentations variées, sans phénotype emblématique clair. Cette constatation est cohérente avec la forte hétérogénéité du phénotype de l'ATTRv qui a déjà été décrite, ce qui souligne encore la manière dont cette hétérogénéité peut conduire à un sous-diagnostic de l'ATTRv dans des situations réelles (64,85). Les données actuellement disponibles indiquent un sous-diagnostic et une sous-détection de la pathologie de l'AC, ce qui pourrait représenter pour l'ATTR-AC, 8 % des cardiomyopathies hypertrophiques (40), confirmé par une approche similaire aux États-Unis (95). En détail, le cluster 6 présente une forte proportion de la mutation ATTR V30M (68 %) fréquemment observée chez les patients du Portugal (96). Cette mutation conduit à un phénotype mixte avec une neuropathie et une AC légère. Par conséquent en apparition précoce de la maladie (early-onset), celle-ci présente principalement un phénotype neurologique et en apparition tardive (late-onset), un phénotype mixte. Les autres patients présentant la mutation V30M se trouvent dans le cluster 2 (30 %) et sont pour la plupart des patients à apparition tardive provenant de pays européens autres que le Portugal (96). La mutation V122I "afro-américaine" bien décrite a été retrouvée dans les clusters 2, 3 et 4, avec respectivement 30 %, 21 % et 31 % de ces patients.

Patients sans AC

Les patients sans amylose se trouvent principalement dans le cluster 7, qui présente une forte prévalence de facteurs de risque, en particulier l'hypertension (91%), entraînant une augmentation de la masse ventriculaire gauche et pouvant induire en erreur le diagnostic d'AC. Il est à noter que les patients de ce cluster sont plus jeunes que les patients des clusters 2 et 4 et ne présente pas d'infiltration des téguments. Les clusters 5 et 6 sont également constitués de patients sans amylose, les patients du clusters 6 étant beaucoup plus jeunes et présentant une atteinte cardiaque plus légère que les patients du clusters 5. Le pronostic de ces clusters est meilleur que celui d'autres clusters comptant plus de patients atteints d'amylose.

Comparaison des pronostics entre les groupes

Notre analyse de clustering a permis d'identifier des profils de pronostic distincts selon les différents clusters, les clusters 1, 2 et 3 ayant les pronostics les plus sévères, les clusters 4, 5 et 7 des pronostics intermédiaires et le cluster 6 le meilleur pronostic. Les clusters aux pronostics les plus sévères sont ceux dont l'état cardiaque est le plus mauvais, révélé par les niveaux de NT-proBNP/troponine et les caractéristiques cardiologiques telles que l'épaisseur du septum interventriculaire ou la déformation globale du VG. Par exemple, le niveau médian de NT-proBNP pour les clusters 1 et 2 est de 5300 et 5900 ng/L à l'inclusion, ce qui est déjà environ trois fois plus élevé que le niveau médian de NT-proBNP pour les clusters 4, 5 et 7. En terme de pronostic, nous pensons donc que ce qui importe peut-être le plus est l'état cardiaque plutôt que la pathologie diagnostiquée.

Points forts et limites

Parmi les points forts de notre étude figurent l'utilisation d'une large base de données sur l'amylose, qui rassemble des informations phénotypiques détaillées sur les patients ayant reçu un diagnostic définitif d'AC mais aussi sur les patients suspectés d'avoir une AC et qui sont finalement exclus de ce diagnostic, et l'utilisation d'approches non supervisées avancées. Leur utilisation a permis d'identifier des présentations paracliniques distinctes en fournissant des représentations révélatrices des caractéristiques des patients, indépendamment du diagnostic final. À cet égard, un aspect intéressant des SOMs est leur capacité à construire des visualisations puissantes et faciles des résultats de clustering, permettant de saisir facilement les principales similitudes et différences mais aussi les chevauchements entre les clusters définis, mettant ainsi en évidence la complexité de la pathologie. Notre étude présente également certaines limites, notamment la nature monocentrique de la conception de l'étude, bien que reposant sur un réseau de référence étendu avec une grande variété de patients adressés. Une perspective future intéressante serait de valider de manière externe les phénotypes clés identifiés ici dans une autre grande cohorte prospective.

CONCLUSION

À partir d'une large base de données de patients avec et sans amylose cardiaque, nous avons utilisé une analyse de clustering et identifié sept profils cliniques clés présentant des caractéristiques distinctes, des associations variables avec le diagnostic final de l'amylose et un pronostic contrasté, contribuant ainsi à affiner la stratification des risques chez les patients atteints d'amylose. Nos résultats pourraient aider à mieux définir à la fois les présentations cliniques typiques mais aussi des situations ou signes moins évocateurs afin d'améliorer les compétences des cliniciens en matière de diagnostic de l'amylose.

CHAPITRE 5

Analyses prédictives pour le diagnostic des amyloses cardiaques

5.1 RÉSUMÉ

Objectifs

Les amyloses cardiaques (AL, ATTRv, ATTRwt) représentent un défi diagnostique. L'hétérogénéité de leur phénotype, combinée à la méconnaissance fréquente de ces maladies par les professionnels de santé contribue à des retards et erreurs au diagnostic. L'objectif de ce travail était de développer des modèles de prédiction diagnostics performants pour la détection précoce de ces maladies à partir de caractéristiques cliniques, biologiques et d'imagerie.

Méthodes et résultats

N=1073 individus suspectés d'amylose cardiaque (AC) entre 2010 et 2018 ont été inclus dans cette étude, dont 254 (24%) diagnostiqués AL, 203 (19%) ATTRv, 433 (40%) ATTRwt et 183 (17%) sans amylose cardiaque. L'âge médian à l'inclusion était de 76 ans, 3/4 des individus inclus étaient NYHA II/III et la médiane de hs-cTnT était de 56 ng/L. Sur la base d'un ensemble de caractéristiques cliniques, biologiques, écho- et électrocardiographiques facilement évaluables, des analyses supervisées ont été effectuées par régression logistique multivariée, arbres décisionnels et modèles ensemblistes de type *random forest* et en *extreme gradient boosting*. La meilleure discrimination était obtenue par le modèle en *random forest*, capable de prédire le diagnostic avec une précision de 71% (validation interne), et retrouvant les signes typiques cliniques de l'amylose comme les plus importants pour la prédiction du diagnostic (i.e. atteinte cutanéomuqueuse pour les AL, infiltration des téguments pour les ATTR, neuropathie périphérique pour les ATTRv, et surdité pour les ATTRwt).

Conclusion

Sur la base de caractéristiques facilement évaluables en clinique, ce travail a permis de développer un modèle permettant de prédire un diagnostic précis (AL/ATTRv/ATTRwt ou Sans AC) en cas de suspicion d'amylose cardiaque. De tels résultats pourraient permettre d'orienter plus rapidement les patients vers les examens les plus appropriés permettant le diagnostic définitif d'amylose cardiaque et l'initiation d'une prise en charge adaptée.

Mots clés : Amyloses cardiaques - prédiction - diagnostic

5.2 INTRODUCTION

Le diagnostic précoce des amyloses cardiaques se heurte à un certain nombre de difficultés en pratique clinique courante, du fait de la méconnaissance fréquente de la maladie et de ses manifestations typiques chez les professionnels de santé, de l'hétérogénéité des phénotypes des patients et de leurs similarités avec d'autres pathologies, conduisant à des erreurs et retards au diagnostic connus (44–49,51–55). Il est estimé que dans le cas d'un diagnostic initial de cardiomyopathie hypertrophique (CMH), les amyloses cardiaques représenteraient la forme non reconnue la plus fréquente avec une prévalence se situant autour de 9% (39). Les CMH à dysfonction systolique du VG (CMH-LVSD) seraient plus particulièrement sujettes au sous-évaluation des amyloses cardiaques dont la prévalence pourraient être de 15% (43). Dans le cas de l'insuffisance cardiaques (HF), il est établi que les amyloses cardiaques représenteraient une forme non reconnue particulièrement fréquente. La déposition amyloïde au niveau du VG est généralement la cause de la dysfonction diastolique et de l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (ICFEP) en particulier (46–49). Entre 13 à 21% des cas d'ICFEP seraient ainsi en réalité des amyloses cardiaques (50). L'erreur ou retard au diagnostic entraîne inévitablement des conséquences pronostiques délétères pour les patients.

Dans ce contexte, il existe un besoin actuel fort d'identification de caractéristiques cliniques, biologiques ou fonctionnelles d'évaluation simple mais potentiellement très prédictives du diagnostic ultérieur d'amylose cardiaque. La construction de modèles prédictifs s'appuyant sur ces caractéristiques permettrait un dépistage précoce, potentiellement moins précis mais qui serait secondairement confirmé (ou infirmé) dans le cadre d'une démarche de diagnostic final pouvant s'appuyer sur des examens plus spécifiques. Pour ce travail, nous faisons l'hypothèse que les techniques supervisées d'analyse par apprentissage automatique, du fait de leur bonne capacité de prédiction en situation d'hétérogénéité, d'interactions complexes et/ou de non-linéarité (57–61), pourrait permettre de construire des modèles prédictifs fiables et utiles pour l'aide à la décision diagnostique. Le but de cette étude était d'investiguer l'apport pour le diagnostic de certaines de ces techniques, comparativement à des approches de régression conventionnelles, au sein d'une population suspects d'amylose cardiaque.

5.3 MÉTHODES

5.3.1 Population source et données caractéristiques

Pour rappel, les données analysées concernaient les résultats des examens des patients adressés au Centre de Référence National des Amyloses Cardiaques et mesurés au moment de l'inclusion, en tenant compte des derniers examens/données disponibles jusqu'à 6 mois après l'inclusion. L'étude s'est portée sur les données en cas complets sur un ensemble de 25 données caractéristiques. Pour les variables le permettant (de nature continue) et ayant un taux de données manquantes suffisamment faible (<30%), une imputation par méthode des k-plus proches voisins a été effectuée. L'analyse s'est ainsi portée sur les données de 1073 patients adressés pour suspicion d'AC (avec diagnostic établi d'AC ou avec un diagnostic ayant écarté une AC). Les variables caractéristiques sélectionnées sont des caractéristiques actuellement considérées comme pertinentes pour la prédiction du diagnostic et aisément examinables en clinique : caractéristiques démographiques (âge, sexe), examen physique (indice de masse corporelle [IMC]), classe de la *New York Heart Association* [NYHA], pression artérielle systolique [PAS]), facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, diabète et dyslipidémie), paramètres (para)cliniques couramment associés à l'amylose (surdité (34), infiltration des téguments (33), neuropathie périphérique (27), altération de la peau/des muqueuses (31)), paramètres biologiques (NT-proBNP, hs-cTnT (22), anémie, clairance de la créatinine, bilirubine, gamma-glutamyltransférase [GGT] et alanine aminotransférase [ALAT] (29)), paramètres électrocardiographiques (microvoltage et arythmie) et paramètres échocardiographiques (fréquence cardiaque [FC], fraction d'éjection du ventricule gauche [FEVG], déformation globale du ventricule gauche (strain) et épaisseur du septum interventriculaire [SIV] (39,62)).

5.3.2 Analyses statistiques

La partie principale de l'analyse visait à identifier le modèle le plus prédictif du diagnostic final de patients suspects d'AC, sur la base des 25 caractéristiques des patients détaillées précédemment, en étudiant et comparant les résultats obtenus par différents types de modèles prédictifs, incluant à la fois approches de régression multivariées et d'apprentissage automatique. Dans le détail, les approches suivantes ont été utilisées :

- **Modèles de régression logistique multinomiale**, en raison de la nature multicatégorielle de la variable à prédire (classes de la variable à prédire : AL/ATTRv/ATTRwt/pas de AC). Le meilleur modèle de ce type a été déterminé par procédure de sélection pas-à-pas descendante (*stepwise backward*) progressive sur le critère d'information d'Akaike (AIC) à partir d'un pool de 'prédicteurs' candidats identifiés en analyse univariée (prédicteurs avec une p-value <0,2) ou compte tenu de la littérature préexistante.
- **Approches par arbres de décision simples** : des arbres décisionnels ont dans un deuxième temps été construits par partitionnement récursif (en utilisant la méthodologie des arbres d'inférence conditionnelle), en raison de leur attrait visuel pour illustrer les principales relations en jeu, malgré des prédictions généralement moins robustes et une tendance connue au surajustement (*overfit*). Brièvement, les arbres de décision permettent l'identification directe des 'partitions' ('divisions') optimales des données permettant de stratifier la population en sous-groupes de diagnostics prédits. En partant de toutes les observations, le processus est répété de manière récursive jusqu'à ce qu'un critère d'arrêt soit satisfait. Nous avons appliqué la méthodologie de l'arbre d'inférence conditionnelle, qui offre plusieurs avantages, notamment la sélection non biaisée des variables, la non-nécessité d'élaguer l'arbre étant donné le processus de sélection des divisions basé sur des tests statistiques, et le fait que l'algorithme génère des valeurs p qui sont utiles pour quantifier le niveau de confiance qui peut être atteint à chaque division.
- **Approches ensemblistes en arbres de décision : *random forest* et *extreme gradient boosting***. En raison de leurs performances prédictives généralement plus élevées et de leurs moindres tendances au surajustement que les modèles en arbres simples. On rappelle que les modèles en *random forest* et en *extreme gradient boosting*, combinent les résultats obtenus à partir d'un ensemble d'arbres (2000 arbres décisionnels dans la présente analyse, construits par la méthode de l'inférence conditionnelle pour le modèle en *random forest*; 20 construits, pour le modèle en *extreme gradient boosting*), évitant ainsi le problème de la sélection d'un seul arbre de taille appropriée et produisant souvent des modèles prédictifs plus puissants, plus stables et robustes en validation interne/externe (97). Des mesures d'importance des variables (VIMP) ont été calculées pour aider à quantifier l'importance de chaque prédicteur dans chacun de ces 2 modèles, en examinant l'augmentation de l'erreur de prédiction lorsqu'une perturbation est ajoutée à la

variable. Les VIMP ont été calculé en appliquant le principe de permutation de Breiman-Cutler (98).

Tous les modèles prédictifs ont été construits à partir d'un sous-échantillon de données (***échantillon de développement***) constitué de 80% des données de la cohorte prises aléatoirement parmi l'ensemble de données initial, afin de pouvoir évaluer les performances de prédiction sur les 20% de données restantes n'ayant pas servi à la construction des modèles (***échantillon de validation***). Des performances internes ont également été mesurées après des techniques de validation croisée afin de garantir une certaine reproductibilité et adaptabilité des performances lors du travail avec des données nouvelles/externes. Les performances des modèles ont été établies en déterminant la précision (*accuracy*) des modèles, correspondant au ratio entre le nombre de prédictions correctes sur le nombre total de prédictions, en considérant le diagnostic retenu par le modèle comme celui ayant la probabilité prédite la plus élevée. Les analyses ont été réalisées à l'aide du logiciel statistique R 3.4.3 (Vienne, Autriche). Les packages utilisés pour effectuer les analyses sont : *ggplot*, *finalfit* pour l'analyse descriptive, *stats*, *caret*, *party*, *partykit*, *pec*, *randomForestSRC* et *xgboost* pour la construction des modèles.

5.4 RESULTATS

Caractéristiques de base des patients selon leur diagnostic

La **Table 5** résume les caractéristiques basales des N=1073 patients de la cohorte, selon leur diagnostic. 254 patients AL, 203 patients ATTRv, 433 patients ATTRwt et 183 patients sans AC ont été inclus dans cette étude. L'âge moyen au sein de la cohorte était de 74 ans, 73% des patients étaient de sexe masculin, 77% de classe NYHA II ou III, avec une FEVG moyenne de 52%, une médiane de NT-proBNP de 2600 ng/L et une médiane de hs-cTnT de 56 ng/L.

Parmi les différences notables retrouvées selon le diagnostic, les patients diagnostiqués **AL** avaient globalement un âge moindre (67 ans en moyenne), des biomarqueurs cardiaques plus altérées (i.e. NT-proBNP médiane de 4100+ ng/L, hs-cTnT médiane de 72 ng/L), une atteinte cutanéomuqueuse (54%) et un microvoltage à l'ECG plus fréquent (48%). Les patients **ATTRv** étaient d'âge plus jeune que la moyenne (70 ans), avec des marqueurs cardiaques relativement préservés (médianes de NT-proBNP et hs-cTnT de 1800 ng/L et de 50 ng/L respectivement), et des atteintes extra-cardiaques prédominantes de type infiltration des téguments (70%) et neuropathie périphérique (73%). Les patients **ATTRwt** étaient très majoritairement des hommes (86%), d'âge plus âgés (81 ans), avec une fonction cardiaque systolique et une contractilité plus altérées (strain moyen autour de 10.5, valeur absolue) et des épaisseurs septales interventriculaires importantes (moyenne de 17,7mm). Ils présentaient fréquemment un problème de rythme cardiaque (39%) ainsi que d'autres facteurs de risque comme la dyslipidémie (39%) et l'hypertension artérielle (60%). Leurs atteintes extra-cardiaques caractéristiques étaient la surdité (62%) et une infiltration des téguments (78%). Les patients adressés au Centre de Référence **diagnostiqués sans AC** présentaient des fonctions cardiaques relevant moins d'une hypertrophie myocardique que les patients AC : leurs épaisseurs septales interventriculaires étaient le plus souvent préservées (moyenne de 13,9mm), leur contractilité myocardique par conséquent peu altérée (strain moyen à 14, valeur absolue), avec une fréquence moindre d'atteintes extra-cardiaques comparativement aux patients AC (e.g. infiltration des téguments [23%] vs. [62%] chez les patients avec AC) et des biomarqueurs cardiaques peu élevés (médiane de hs-cTnT de 25 ng/L). En revanche, ils présentaient fréquemment des facteurs de risque CV : 64% d'entre eux ont une hypertension artérielle et 30% sont diabétiques.

Table 5. Caractéristiques des patients en fonction du diagnostic d'amylose cardiaque

	Total, N = 1073	Sans AC, N = 183	AL, N = 254	ATTRv, N = 203	ATTRwt, N = 433
Age, années	74 (12)	70 (14)	67 (11)	70 (12)	81 (7)
Sexe (%)	780 (73%)	113 (62%)	158 (62%)	135 (67%)	374 (86%)
IMC (kg/m²)	25.2 (4.3)	26.8 (5.3)	24.2 (3.8)	24.4 (3.9)	25.6 (3.9)
NYHA (%)					
1	174 (16%)	48 (26%)	24 (9.4%)	47 (23%)	55 (13%)
2	460 (43%)	76 (42%)	93 (37%)	77 (38%)	214 (49%)
3	361 (34%)	49 (27%)	106 (42%)	67 (33%)	139 (32%)
4	78 (7.3%)	10 (5.5%)	31 (12%)	12 (5.9%)	25 (5.8%)
PAS (mmHg)	127 (22)	137 (25)	115 (20)	124 (20)	130 (20)
HTA (%)	568 (53%)	117 (64%)	97 (38%)	93 (46%)	261 (60%)
Diabète (%)	209 (19%)	55 (30%)	40 (16%)	34 (17%)	80 (18%)
Dyslipidémie (%)	321 (30%)	50 (27%)	62 (24%)	41 (20%)	168 (39%)
Atteinte cutanéomuqueuse (%)	230 (21%)	12 (6.6%)	136 (54%)	31 (15%)	51 (12%)
Infiltration des téguments (%)	595 (55%)	42 (23%)	74 (29%)	143 (70%)	336 (78%)
Neuropathie périphérique (%)	462 (43%)	48 (26%)	110 (43%)	148 (73%)	156 (36%)
Surdité (%)	425 (40%)	38 (21%)	57 (22%)	62 (31%)	268 (62%)
NT-proBNP (ng/L)	2596 (1057 - 5362)	1232 (300 - 2774)	4184 (1928 - 8886)	1796 (471 - 3746)	3039 (1524 - 5342)
hs-cTnT (ng/L)	56 (30 - 87)	25 (16 - 46)	72 (42 - 121)	50 (24 - 81)	62 (41 - 85)
Clairance de la créatinine (ml/min/1.73m²)	64 (26)	64 (27)	66 (32)	70 (29)	60 (20)
Anémie (%)	398 (37%)	75 (41%)	115 (45%)	68 (33%)	140 (32%)
Bilirubine (umol/L)	12 (9)	10 (6)	11 (9)	14 (11)	14 (9)
GGT (IU/L)	119 (137)	82 (109)	119 (147)	110 (112)	139 (150)
ALAT (IU/L)	28 (20)	28 (24)	31 (26)	28 (16)	27 (16)
Fréquence cardiaque (bpm)	76 (15)	73 (16)	80 (15)	74 (14)	74 (15)
Microvoltage à l'ECG (%)	308 (29%)	25 (14%)	122 (48%)	56 (28%)	105 (24%)
Arythmie (%)	264 (25%)	26 (14%)	34 (13%)	34 (17%)	170 (39%)
FEVG (%)	52 (12)	54 (12)	54 (12)	51 (14)	50 (11)
Strain (abs)	11.6 (4.1)	14.0 (4.1)	11.2 (3.9)	11.9 (4.7)	10.6 (3.5)
SIV (mm)	16.3 (4.0)	13.9 (4.0)	15.8 (3.6)	16.3 (4.6)	17.7 (3.4)

Les résultats présentés sont N(%) pour les variables catégorielles et moyenne (±écart type) pour les variables continues à l'exception de la NT-proBNP et hs-cTnT où les résultats présentés sont médiane (Q1 - Q3) où (Q1;Q3) représente l'écart interquartile (premier et troisième quartiles). Toutes les p-values mesurées entre chaque sous diagnostic établi sont <0,001 à l'exception de l'anémie (p=0.003) et de la concentration en ALAT (p=0.4).

Table 6. Caractéristiques générales des échantillons de développement et de validation

	Total N = 1073	Développement N = 861	Validation N = 212
Age, années	74 (12)	74 (12)	75 (12)
Sexe - Hommes (%)	780 (73%)	620 (72%)	160 (75%)
IMC (kg/m²)	25.2 (4.3)	25.2 (4.3)	25.3 (4.2)
NYHA (%)			
1	174 (16%)	134 (16%)	40 (19%)
2	460 (43%)	382 (44%)	78 (37%)
3	361 (34%)	284 (33%)	77 (36%)
4	78 (7.3%)	61 (7.1%)	17 (8.0%)
PAS (mmHg)	127 (22)	126 (22)	130 (22)
HTA (%)	568 (53%)	458 (53%)	110 (52%)
Diabète (%)	209 (19%)	169 (20%)	40 (19%)
Dyslipidémie (%)	321 (30%)	266 (31%)	55 (26%)
Atteinte cutanéomuqueuse (%)	230 (21%)	193 (22%)	37 (17%)
Infiltration des téguments (%)	595 (55%)	474 (55%)	121 (57%)
Neuropathie périphérique (%)	462 (43%)	364 (42%)	98 (46%)
Surdité (%)	425 (40%)	340 (39%)	85 (40%)
NT-proBNP (ng/L)	2,596 (1,057 - 5,362)	2,624 (1,077 - 5,394)	2,540 (952 - 5,072)
hs-cTnT (ng/L)	56 (30 - 87)	59 (30 - 90)	47 (29 - 76)
Clairance de la créatinine (ml/min/1.73m²)	64 (26)	64 (26)	64 (26)
Anémie (%)	398 (37%)	312 (36%)	86 (41%)
Bilirubine (umol/L)	12 (9)	13 (10)	12 (8)
GGT (IU/L)	119 (137)	123 (139)	103 (130)
ALAT (IU/L)	28 (20)	29 (21)	27 (17)
Fréquence cardiaque (bpm)	76 (15)	76 (16)	75 (13)
Microvoltage à l'ECG (%)	308 (29%)	252 (29%)	56 (26%)
Arythmie (%)	264 (25%)	217 (25%)	47 (22%)
FEVG (%)	52 (12)	51 (12)	53 (11)
Strain (abs)	11.6 (4.1)	11.5 (4.2)	11.9 (3.9)
SIV (mm)	16.3 (4.0)	16.3 (4.0)	16.5 (4.2)
Diagnostic établi (%)			
Sans CA	183 (17%)	146 (17%)	37 (17%)
AL	254 (24%)	210 (24%)	44 (21%)
ATTRv	203 (19%)	166 (19%)	37 (17%)
ATTRwt	433 (40%)	339 (39%)	94 (44%)

Les résultats présentés sont N(%) pour les variables catégorielles et moyenne (\pm écart type) pour les variables continues à l'exception de la NT-proBNP et hs-cTnT où les résultats présentés sont médiane (Q1 - Q3) où (Q1;Q3) représente l'écart interquartile (premier et troisième quartiles).

Construction des modèles

Les modèles de prédiction du diagnostic ont été construits à l'aide du sous-échantillon de développement (80% des données prises aléatoirement de l'espace de données initial soit N=861 observations) afin de pouvoir procéder à l'évaluation des performances sur les 20% restants constituant le sous-échantillon de validation (N=212). Les caractéristiques des deux sous-échantillons sont présentées dans la **Table 6**, permettant de confirmer l'absence de différence cliniquement pertinente entre les deux sous-échantillons pour l'ensemble des caractéristiques d'intérêt.

Modèle prédictif du diagnostic par méthode de régression multivariée (modèle logistique multinomial)

Les facteurs prédictifs du diagnostic identifiés à partir du set de développement après analyses non ajustées et multivariées sont présentés dans les **Table 6**, **Table 7** et **Table 8**, où les Odds ratios estimés permettent d'évaluer le caractère prédictif de chaque facteur pour chacun des diagnostics d'amylose cardiaque (AL/ATTRwt/ATTRv), vis-à-vis de l'absence d'amylose cardiaque (catégorie de référence). En analyse univariée, l'ensemble des prédicteurs à l'exception de la fréquence cardiaque, se sont montrés significatifs sur au moins un des sous-types de diagnostic d'AC et ont été par conséquent conservés comme candidats prédicteurs pour l'établissement du modèle de régression multivariée. De ces 24 candidats prédicteurs, trois ont été exclus (IMC, HTA, ALAT) et 21 ont été finalement conservés dans le modèle de régression multivarié multinomial retenu (21 prédicteurs). La **Figure 21** présente les odds ratios ajustés (ORa) obtenus en analyse multivariée avec le modèle multinomial construit et présentés sous la forme de *forest plot*, permettant la visualisation rapide des variables plus prédictives pour chacun des diagnostics d'AC. Les facteurs les plus prédictifs ($p < 0.001$) en analyse multivariée incluaient notamment le sexe, la NYHA, le diabète, la dyslipidémie, les atteintes extra cardiaques typiques d'AC, la hs-cTnT, l'anémie, le microvoltage à l'ECG et l'arythmie. Dans le détail, l'atteinte cutanéomuqueuse était la variable la plus prédictive d'AL (ORa=16.4), l'infiltration des téguments d'ATTRwt (ORa=9) et d'ATTRv (ORa=6.9), la neuropathie périphérique d'ATTRv (ORa=8.5). Certains prédicteurs étaient plus significativement en faveur d'une absence d'AC ($OR < 1$), comme le diabète (ORa=0.3/0.5 vis à vis respectivement des AL/ATTR) ou l'arythmie (ORa=0.4/0.6 vis à vis respectivement de l'AL/ATTRv).

Table 7. Prédicteurs du diagnostic (référence - Pas d'AC), résultats en analyse univariée, set de développement (N=861)

	AL			ATTRv			ATTRwt		
	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value	OR	95% CI	p-value
Age	0.98	0.96, 1.00	0.12	0.99	0.97, 1.01	0.5	1.15	1.12, 1.18	<0.001
Sexe									
Femme	—	—		—	—		—	—	
Homme	0.73	0.73, 0.73	<0.001	0.92	0.92, 0.93	<0.001	5.10	5.09, 5.12	<0.001
IMC	0.96	0.91, 1.02	0.2	0.94	0.89, 1.00	0.036	1.01	0.95, 1.06	0.8
NYHA									
1	—	—		—	—		—	—	
2	2.63	2.62, 2.64	<0.001	0.58	0.58, 0.58	<0.001	1.04	1.04, 1.04	<0.001
3	1.97	1.97, 1.97	<0.001	0.45	0.45, 0.45	<0.001	0.75	0.75, 0.75	<0.001
4	5.55	5.54, 5.55	<0.001	1.21	1.20, 1.21	<0.001	1.03	1.03, 1.03	<0.001
PAS	0.97	0.96, 0.98	<0.001	0.98	0.97, 0.99	0.004	0.99	0.97, 1.00	0.077
HTA	0.61	0.61, 0.61	<0.001	0.77	0.77, 0.77	<0.001	0.52	0.52, 0.53	<0.001
Diabète	0.43	0.43, 0.43	<0.001	0.60	0.60, 0.60	<0.001	0.55	0.55, 0.55	<0.001
Dyslipidémie	1.51	1.51, 1.52	<0.001	0.86	0.86, 0.86	<0.001	2.59	2.59, 2.60	<0.001
Atteinte cutanéomuqueuse	15.0	14.9, 15.0	<0.001	1.20	1.20, 1.20	<0.001	1.33	1.32, 1.33	<0.001
Infiltration des téguments	1.04	1.04, 1.04	<0.001	7.20	7.17, 7.23	<0.001	9.01	8.98, 9.03	<0.001
Neuropathie périphérique	2.50	2.49, 2.50	<0.001	7.94	7.92, 7.97	<0.001	2.11	2.10, 2.11	<0.001
Surdité	0.78	0.78, 0.78	<0.001	1.21	1.21, 1.22	<0.001	2.93	2.93, 2.94	<0.001
NT-proBNP	1.00	1.00, 1.00	0.5	1.00	1.00, 1.00	0.13	1.00	1.00, 1.00	>0.9
hs-cTnT	1.02	1.01, 1.03	<0.001	1.01	1.01, 1.02	0.002	1.01	1.00, 1.02	0.022
Clairance de la créatinine	1.02	1.01, 1.03	0.004	1.01	1.00, 1.03	0.032	1.00	0.99, 1.02	0.7
Anémie	0.99	0.98, 0.99	<0.001	0.92	0.92, 0.92	<0.001	0.50	0.50, 0.50	<0.001
Bilirubine	0.99	0.95, 1.03	0.6	1.06	1.02, 1.10	0.002	1.03	0.99, 1.07	0.2
GGT	1.00	1.00, 1.00	0.8	1.00	1.00, 1.00	0.7	1.00	1.00, 1.01	0.035
ALAT	0.99	0.98, 1.00	0.10	1.00	0.98, 1.01	0.7	0.99	0.98, 1.01	0.3
Fréquence cardiaque	1.01	0.99, 1.03	0.3	0.99	0.98, 1.01	0.5	0.99	0.98, 1.01	0.6
Microvoltage à l'ECG	5.88	5.87, 5.88	<0.001	2.78	2.77, 2.78	<0.001	2.14	2.13, 2.14	<0.001
Arythmie	0.40	0.40, 0.40	<0.001	0.66	0.66, 0.66	<0.001	1.26	1.26, 1.26	<0.001
FEVG	1.05	1.02, 1.09	0.004	0.98	0.95, 1.01	0.2	1.01	0.98, 1.05	0.4
Strain	0.90	0.81, 1.00	0.041	1.02	0.92, 1.12	0.8	0.92	0.83, 1.02	0.11
SIV	1.04	0.96, 1.13	0.4	1.15	1.06, 1.24	<0.001	1.21	1.11, 1.31	<0.001

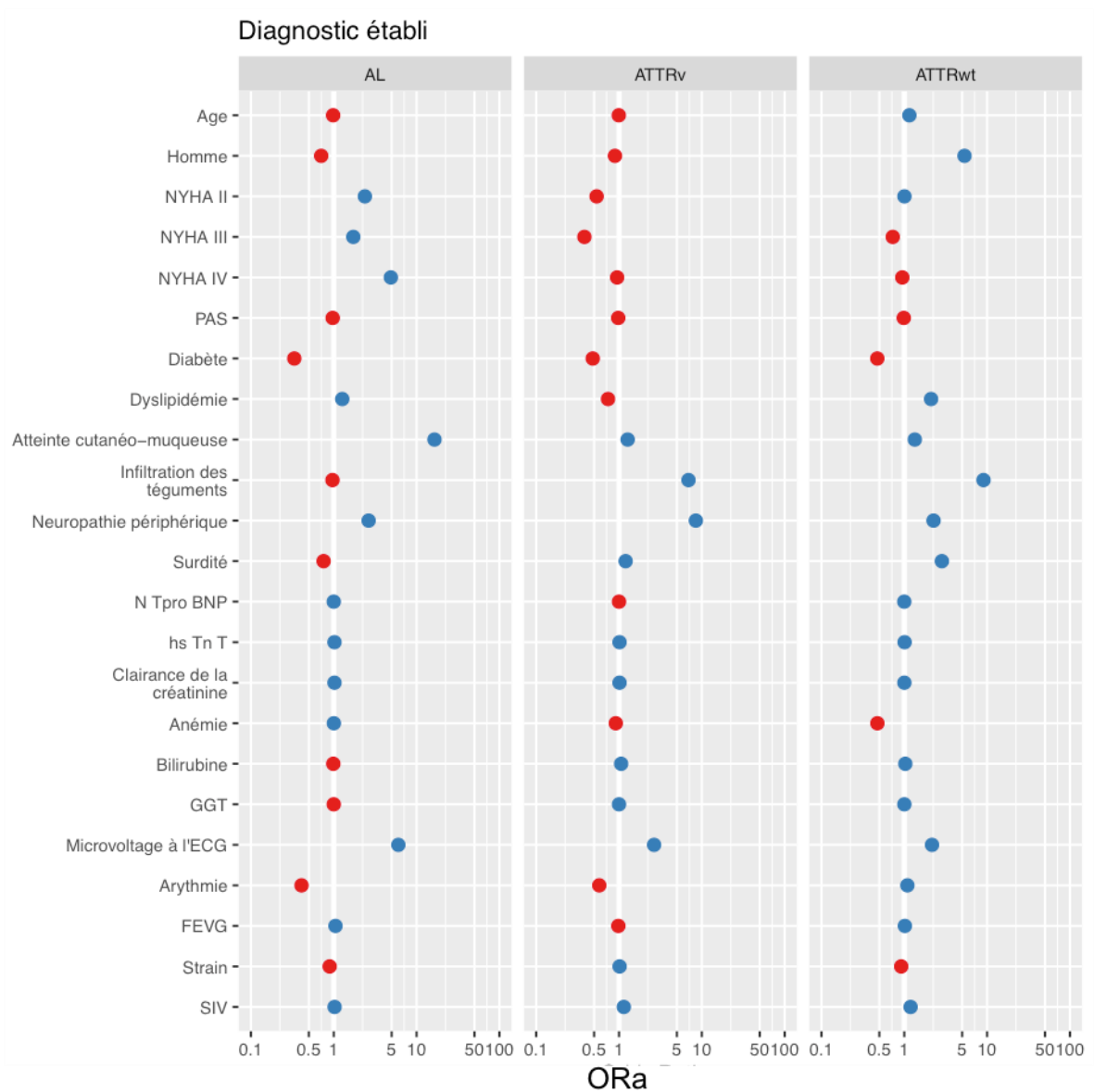
OR=Odds Ratios, 95% CI = intervalles de confiance à 95%. Les p-values < 0.2 sont indiquées en gras.

Table 8. Prédicteurs du diagnostic (référence - Pas d'AC), résultats en analyse multivariée, set de développement (N=861)

	AL			ATTRv			ATTRwt		
	ORa	95% CI	p-value	ORa	95% CI	p-value	ORa	95% CI	p-value
Age	0.98	0.96, 1.00	0.11	0.99	0.97, 1.01	0.6	1.15	1.13, 1.18	<0.001
Sexe									
Femme	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Homme	0.71	0.70, 0.71	<0.001	0.89	0.89, 0.90	<0.001	5.33	5.32, 5.35	<0.001
NYHA									
1	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2	2.38	2.37, 2.38	<0.001	0.54	0.54, 0.54	<0.001	1.00	1.00, 1.01	<0.001
3	1.72	1.72, 1.72	<0.001	0.38	0.38, 0.38	<0.001	0.73	0.73, 0.73	<0.001
4	4.89	4.89, 4.89	<0.001	0.95	0.95, 0.95	<0.001	0.95	0.95, 0.95	<0.001
PAS	0.97	0.96, 0.98	<0.001	0.98	0.97, 0.99	<0.001	0.99	0.97, 1.00	0.033
Diabète	0.33	0.33, 0.33	<0.001	0.48	0.48, 0.48	<0.001	0.47	0.47, 0.47	<0.001
Dyslipidémie	1.27	1.26, 1.27	<0.001	0.74	0.74, 0.74	<0.001	2.11	2.10, 2.11	<0.001
Atteinte cutanéomuqueuse	16.4	16.4, 16.5	<0.001	1.27	1.27, 1.27	<0.001	1.34	1.34, 1.34	<0.001
Infiltration des téguments	0.97	0.97, 0.97	<0.001	6.90	6.88, 6.93	<0.001	9.05	9.02, 9.08	<0.001
Neuropathie périphérique	2.64	2.63, 2.64	<0.001	8.46	8.44, 8.49	<0.001	2.26	2.25, 2.26	<0.001
Surdité	0.75	0.75, 0.76	<0.001	1.20	1.20, 1.21	<0.001	2.84	2.84, 2.85	<0.001
NT-proBNP	1.00	1.00, 1.00	0.2	1.00	1.00, 1.00	0.2	1.00	1.00, 1.00	0.8
hs-cTnT	1.02	1.01, 1.03	<0.001	1.01	1.01, 1.02	0.001	1.01	1.00, 1.02	0.026
Clairance de la créatinine	1.02	1.01, 1.03	<0.001	1.01	1.00, 1.03	0.011	1.00	0.99, 1.02	0.7
Anémie	1.00	1.00, 1.00	<0.001	0.91	0.91, 0.92	<0.001	0.47	0.47, 0.48	<0.001
Bilirubine	0.99	0.95, 1.03	0.5	1.06	1.02, 1.10	0.002	1.03	0.99, 1.07	0.14
GGT	1.00	1.00, 1.00	>0.9	1.00	1.00, 1.00	0.8	1.00	1.00, 1.00	0.054
Microvoltage à l'ECG	6.02	6.02, 6.03	<0.001	2.65	2.65, 2.65	<0.001	2.16	2.16, 2.17	<0.001
Arythmie	0.41	0.41, 0.41	<0.001	0.58	0.58, 0.58	<0.001	1.09	1.09, 1.09	<0.001
FEVG	1.05	1.02, 1.09	0.004	0.98	0.95, 1.01	0.3	1.02	0.98, 1.05	0.3
Strain	0.89	0.81, 0.99	0.030	1.02	0.92, 1.12	0.7	0.92	0.83, 1.02	0.11
SIV	1.02	0.94, 1.11	0.6	1.14	1.06, 1.23	<0.001	1.19	1.10, 1.29	<0.001

ORa= Odd Ratios ajustés, 95% CI = intervalles de confiance à 95%. Les p-values < 0.2 sont indiquées en gras.

Figure 21. Forest plot des odds ratios ajustés obtenus en analyse multivariée selon le diagnostic établi (référence : pas d'amylose cardiaque)



Légende

Les variables caractéristiques sélectionnées (prédicteurs) sont présentées en ordonnée. Les résultats des OR sont présentés en abscisse (échelle logarithmique). Les résultats sont présentés selon le diagnostic d'amylose établi en prenant comme référence le diagnostic écartant l'amylose cardiaque. Les variables catégorielles pour lesquelles l'OR = 1 ne présentent pas d'effet sur le diagnostic établi. Un OR > 1 (couleur bleue) signifie que la variable catégorielle est prédictive du type d'amylose en question. A l'inverse, un OR < 1 (couleur rouge), signifie que la variable catégorielle est prédictive du diagnostic écartant une amylose cardiaque. Plus l'OR est loin de 1, plus l'impact de la variable en question est important sur le diagnostic établi

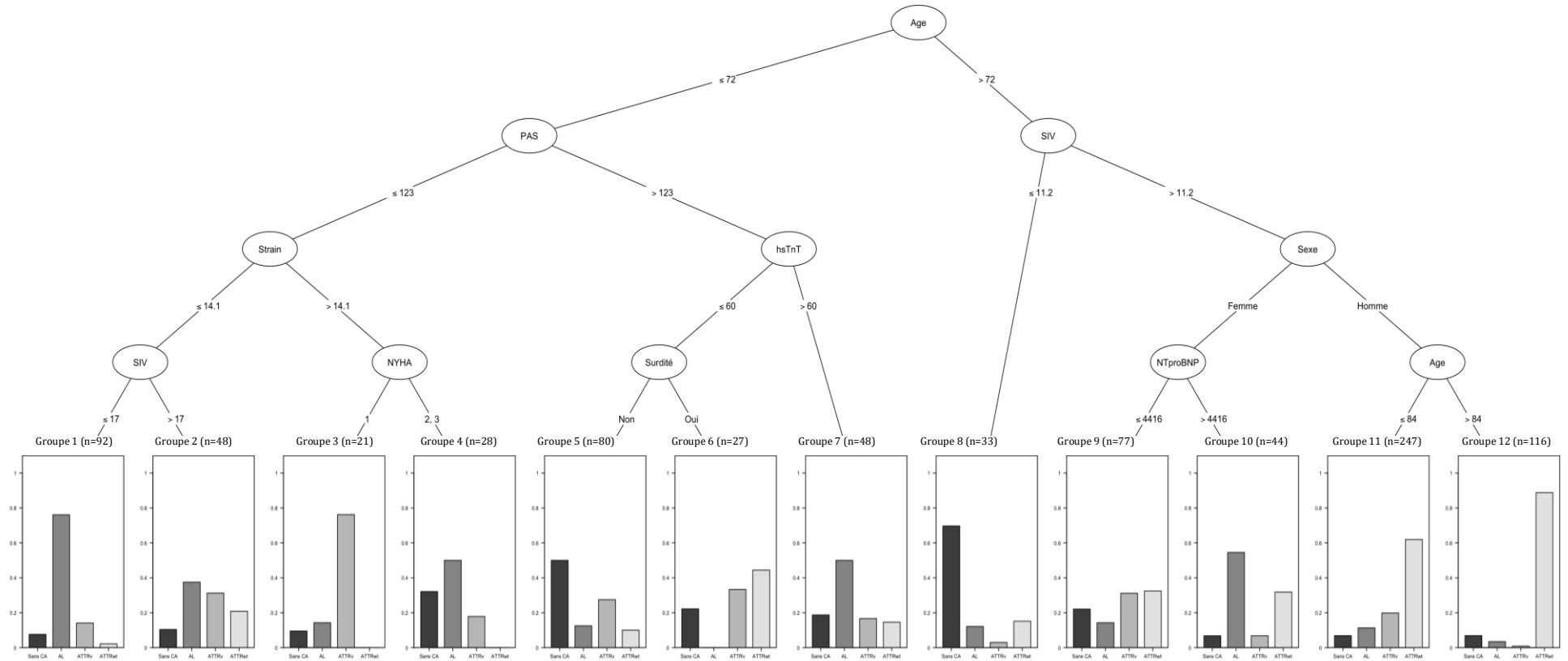
Modèle de prédiction du diagnostic par arbre décisionnel simple

L'approche de partitionnement récursif a ensuite été utilisée pour construire un arbre décisionnel simple présenté en **Figure 22**. Neuf prédicteurs principaux (âge, sexe, PAS, NYHA, surdité, hs-cTnT, NT-proBNP, SIV et strain) ont été identifiés par cette approche et ont permis l'identification de 12 groupes finaux (nœuds terminaux). Parmi ces groupes, quatre étaient associés à des diagnostics prédits très différenciés impliquant la prédominance à plus de 70% d'un des sous-types possibles de diagnostic. Un premier groupe (groupe 1, N=92), défini par des patients âgés de moins de 72 ans, ayant une PAS ≤ 123 mmHg, un strain global ≤ 14.1 et une épaisseur septale interventriculaire ≤ 17 mm, prédit un diagnostic prédominant à près de 80% d'AL. Un second (groupe 3, N=21), défini par des patients âgés de moins de 72 ans, ayant une PAS ≤ 123 mmHg, un strain global $> 14.1\%$ (en valeur absolue) et une NYHA=1, prédit un diagnostic prédominant à près de 80% d'ATTRv. Un troisième (groupe 8, N=33), défini par des patients âgés de plus de 72 ans, ayant une épaisseur septale interventriculaire ≤ 11.2 mm, prédit un diagnostic prédominant à 70% d'absence d'AC. Enfin un dernier (groupe 12, N=116), défini par des patients âgés de plus de 84 ans, de sexe masculin, ayant une épaisseur septale interventriculaire > 11.2 mm, prédit un diagnostic prédominant à 90% d'ATTRwt. Les autres groupes finaux identifiés sont des groupes présentant des diagnostics finaux mixtes, possibles écueils diagnostiques selon l'approche récursive. Ex: les patients étant identifiés comme ayant un âge ≤ 72 ans, une PAS ≤ 123 mmHg, un strain $\leq 14,1$ (valeur absolue) et un SIV > 17 mm (donc appartenant au groupe 2) seront prédits à environ 40% AL, 30% ATTRv, 20% ATTRwt et à 10% Sans AC, soit une distinction mal effectuée par cette approche récursive.

Modèles de prédiction du diagnostic par approches ensemblistes en random forest et en extreme gradient boosting

La **Figure 23** vise à classer les prédicteurs en fonction de leur importance relative dans l'algorithme de random forest d'une part (panel A) et dans l'algorithme de *extreme gradient boosting* d'autre part (panel B), les valeurs de haute importance indiquant les variables les plus influentes dans la prédiction du diagnostic. L'approche en *random forest* comme l'approche en *extreme gradient boosting* confirment les résultats principaux décrits précédemment, identifiant l'âge, les marqueurs biologiques de NT-proBNP et hs-cTnT, la PAS, l'épaisseur septale interventriculaire et les atteintes extra cardiaques typiques d'AC comme les facteurs les plus prédictifs du diagnostic.

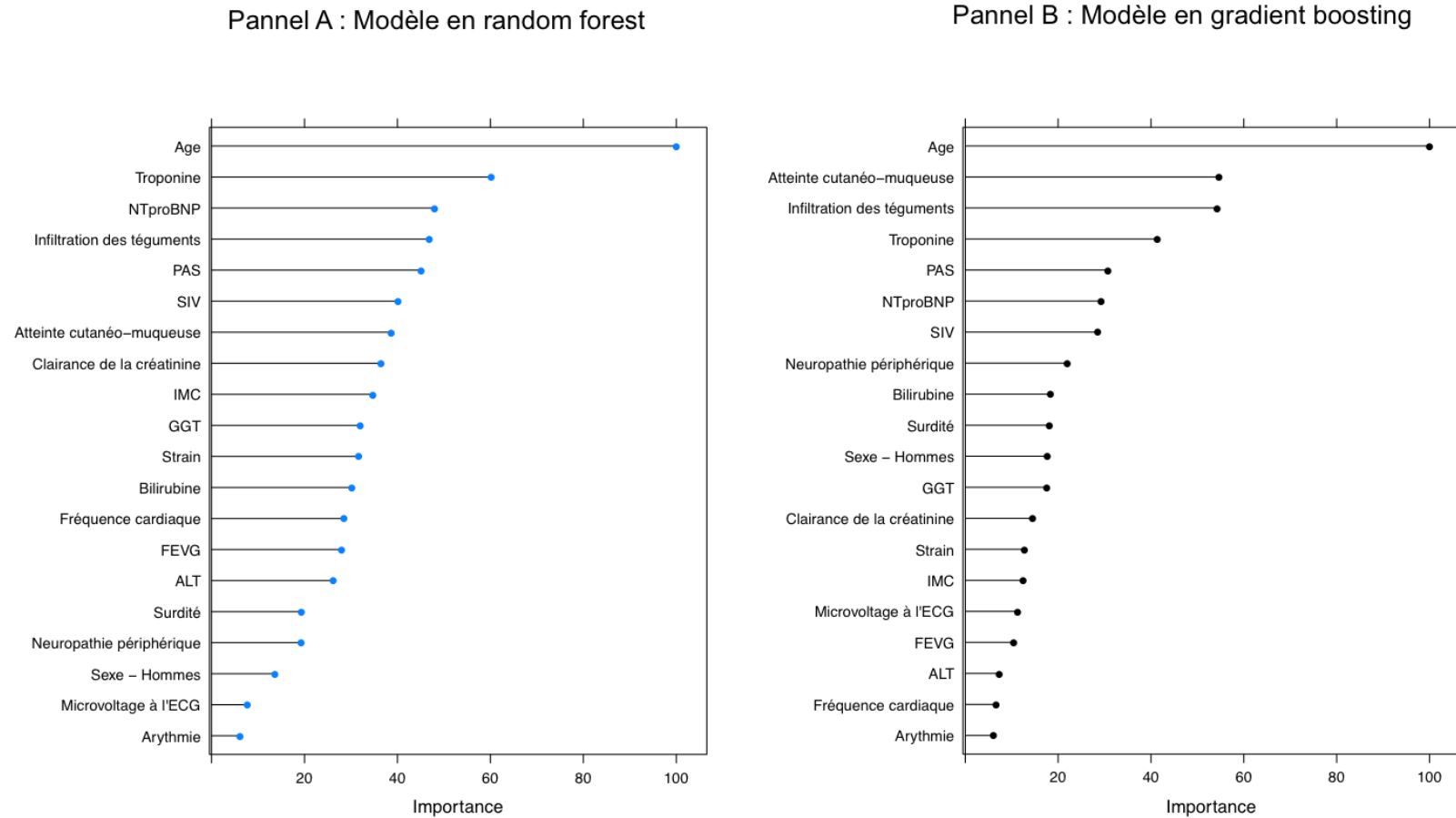
Figure 22. Arbre décisionnel de prédiction du diagnostic établi



Légende

Les proportions des sous-types de diagnostic établi au sein de chaque nœud terminal est donné en ordonnée.

Figure 23. Diagrammes d'importances relatives des variables des modèles ensemblistes en random forest et en extreme gradient boosting.



Légende

Diagramme d'importance relative des variables des modèles ensemblistes générés (modèle en random forest et modèle en extreme gradient boosting). Les importances sont données sous forme d'importances relatives (échelle de 0 à 100%).

Performances de prédiction des modèles construits

La **Table 9** compare les performances de prédiction des 4 approches statistiques utilisées dans la construction des modèles. Les performances présentées sont celles obtenues après évaluation des prédictions sur le sous-set de développement, après validation interne par cross-validation 10 fois croisée et après évaluation des prédictions sur le sous-set de validation. Comme attendu, des performances moindres étaient retrouvées après validation interne et après validation sur le sous-set de validation. En validation croisée comme sur le set de validation, les meilleures performances étaient retrouvées grâce aux modèles ensemblistes de machine learning : 71,1%/67,9% pour l'approche en *random forest*, 70,6%/67,9% pour le modèle ayant utilisé l'approche en *extreme gradient boosting*, contre 69,1%/65,6% pour le modèle ayant utilisé l'approche en régression multivariée et 61,7%/61,8% pour le modèle ayant utilisé l'approche en arbre décisionnel par partitionnement récursif.

Table 9. Performances de discrimination des modèles de prédiction développés

	Set de développement Précision (%)	Set de développement et validation croisée Précision (%)	Set de validation Précision (%)
Modèle de régression multivariée	74.4	69.1	65.6
Modèle en arbre décisionnel	65.5	61.7	61.8
Modèle en random forest	100.0	71.1	67.9
Modèle en extreme gradient boosting	100.0	70.6	67.9

5.5 DISCUSSION

Nécessité de proposer des outils complémentaires d'aide au diagnostic précoce d'AC

Dans le cadre de l'établissement du diagnostic des AC, des recommandations ont été établies et sont régulièrement mises à jour par les sociétés savantes (62,63). L'algorithme d'aide à la décision diagnostique le plus suivi a été proposée en 2016 par Gillmore et al (14). Si celui-ci est robuste et fait office de référence au sein des centres ayant une compétence reconnue dans la prise en charge des amyloses, il s'appuie souvent sur des examens spécifiques et/ou invasifs (scintigraphie osseuse, biopsie cardiaque). Il existe donc un besoin actuel fort de proposer de manière complémentaire des outils d'aide à la décision diagnostique sur la base de caractéristiques facilement évaluables en clinique, afin de pouvoir aider au dépistage précoce de ces pathologies et par conséquent à l'adressage plus rapide des patients suspects d'AC dans les centres spécialisés.

NB: Depuis la rédaction de cette thèse, de nouvelles recommandations pour l'orientation diagnostique et le traitement des AC ont été données en avril 2021 par Garcia-Pavia et al (65). Les critères diagnostiques restent basés sur l'utilisation de l'échocardiographie (ou de l'IRM cardiaque), de la scintigraphie osseuse et des tests hématologiques. De nouvelles recommandations cependant sont faites pour identifier les patients suspects d'AC. Une suspicion doit être envisagée en cas d'épaisseur de la paroi du VG ≥ 12 mm et si le patient présente au moins un symptôme d'alerte parmi des symptômes relatifs soit aux antécédents du patients (antécédents familiaux d'AC, IC ou sténose aortique avérée et âge ≥ 65 ans), soit à des caractéristiques échocardiographiques ou d'activité électrique particulières (strain réduit, microvoltage à l'ECG, problème de conduction, ...), soit à des symptômes cliniques particuliers (neuropathie périphérique, atteinte cutanée, tégumentaire, rupture du tendon du biceps, ...). Les modèles diagnostiques construits dans cette étude s'appuient sur une majorité des éléments listés comme symptômes d'alerte dans ces nouvelles recommandations. Les symptômes d'alerte de ces nouvelles recommandations n'ayant pas été investigués dans la présente thèse sont autant de caractéristiques qui pourraient permettre l'amélioration du modèle de prédiction proposé.

Les atteintes extra cardiaques typiques d'AC confirment leur caractère éminemment prédictif sur le diagnostic

Les atteintes typiques cliniques de l'amylose (atteinte cutané-muqueuse, tégumentaire, neuropathie périphérique, surdité), encore peu investiguées en AC et particulièrement en cardiologie du fait de leur caractère extracardiaque, confirment leur importance diagnostique de premier plan. En particulier, l'atteinte cutané-muqueuse (présence de purpura cutané, d'ecchymose périorbitaire, macroglossie) pour l'AL (ORa=16.4 en analyse multivariée), l'infiltration des téguments (syndrome des canaux carpiens, canal lombaire étroit) pour l'ATTRwt (ORa=9) et l'ATTRv (ORa=6.9), la neuropathie périphérique pour l'ATTRv (ORa=8.5) et enfin la surdité pour l'ATTRwt (ORa=2.9). L'approche par modèles ensemblistes en random forest et en extreme gradient boosting a conforté l'importance de premier plan que ces atteintes occupent dans la prédiction diagnostique : ces atteintes sont respectivement aux 2ème, 3ème, 8ème et 10ème rangs des prédicteurs les plus influents de l'algorithme en extreme gradient boosting construit. Ces atteintes devraient donc être systématiquement investiguées face à une population suspects d'amylose cardiaque. Ils représentent des symptômes d'alerte (« red-flags ») désormais connus en AC (27,33,34,99). Il convient également de préciser que le moment d'apparition de ces symptômes pourrait également être prédictif du diagnostic (100). Ainsi, il est attendu dans les formes AL par rapport aux formes ATTR un délai plus court entre l'apparition initiale des symptômes (cardiaques ou extracardiaques) typiques de l'amylose et le diagnostic. Ce délai plus court pourrait être expliqué par la nature toxico-infiltrative de la forme AL (100).

Vers une validation du diagnostic facilitée ?

Le meilleur modèle identifié dans la présente analyse (modèle en random forest) est capable de prédire avec une précision de plus de 70% (performance en validation interne de 71,1%), le diagnostic précis (AL/ATTRv/ATTRwt/Sans AC), sur la base de caractéristiques facilement et rapidement examinables en clinique. Pour une utilisation clinique pratique, une application web intégrant ce meilleur modèle identifié peut être suggérée, permettant aux cliniciens d'obtenir une prédiction du diagnostic d'un patient en choisissant ses caractéristiques de base dans une interface utilisateur interactive. Cet outil pourrait aider au dépistage précoce des patients en fournissant une estimation fiable du diagnostic. Il pourrait donc constituer un outil d'aide à la décision diagnostique efficace pour orienter directement (la prédiction est automatique une fois les valeurs d'inputs connues) les patients vers les examens les plus appropriés pour la validation de

leur diagnostic, souvent longs. Le diagnostic de gammopathie monoclonale implique par exemple la réalisation de 3 ou 4 examens (électrophorèse des protéines sériques, immunofixation, et dosage des chaînes légères libres généralement. La recherche d'une protéinurie de Bence Jones est également nécessaire). Le temps économisé dans l'établissement du diagnostic est utile afin de prendre en charge les patients le plus précocement. On pourrait par ailleurs envisager qu'à l'avenir, un tel modèle puisse être implémenté sur un nombre important de bases de données, en raison des données facilement examinables qu'il requiert. Il pourrait donc servir en tant que modèle préventif en cas de suspicion forte d'amylose cardiaque.

Nous rappelons les caractéristiques requises pour l'obtention de la prédiction diagnostique via le modèle identifié : elles comprennent les données socio-démographiques d'âge et de sexe ; les données d'examen clinique de pression artérielle systolique [PAS], de classe de la New York Heart Association [NYHA] (quantifiant le niveau de fatigue à l'effort), la présence ou non d'une atteinte cutanéomuqueuse (de type purpura cutané, ecchymoses péri-orbitaires ou macroglossie), d'une atteinte tégumentaire (syndrome du canal carpien, canal lombaire étroit), d'une neuropathie périphérique et d'une surdité ; les niveaux des biomarqueurs cardiaques de NT-proBNP et de troponine cardiaque hypersensible [hs-cTnT] ainsi que les paramètres cardiaques obtenus à l'ECG et à l'ETT de microvoltage, contractilité myocardique et épaisseur septale interventriculaire.

Points forts/limites

Un premier atout de la présente étude réside dans l'utilisation d'une large population d'étude pour une maladie rare. 1073 patients suspects d'amylose cardiaque et ayant eu pour 890 d'entre eux un diagnostic confirmé d'AC ont ainsi été étudiés, permettant la construction de modèles. L'effectif important a également permis la validation des résultats sur un sous-set n'ayant pas servi à la construction des modèles tout de même relativement important (212 patients, 20% des données). Un autre atout de cette étude réside dans l'investigation d'approches prédictives variées (approches par régression multivariée, par arbre décisionnel simple de partitionnement récursif et par modèles ensemblistes de type random forest et extreme gradient boosting), permettant d'identifier les facteurs les plus influents sur la prédiction du diagnostic ("déterminants du diagnostic") ainsi que l'identification d'un modèle le plus performant sur la prédiction (modèle en random forest). On notera que les approches d'apprentissage automatique en arbres ont d'emblée permis d'intégrer une approche multi-diagnostique,

où la prédiction du modèle permet d'identifier le diagnostic final le plus probable, contrairement à l'approche de régression multinomiale, où les probabilités de prédiction sont toujours évaluées pour une catégorie diagnostique donnée vis-à-vis d'une catégorie de référence (groupe sans amylose pour notre étude).

Une limite de la présente étude est l'absence de cohorte de réplication qui aurait permis de tester la pertinence des modèles identifiés sur des données externes. Les motivations de l'étude ayant eu pour but d'investiguer des caractéristiques encore aujourd'hui peu recueillies en AC telles que les atteintes cutané-muqueuses ou tégumentaires, nous n'avons pas eu la possibilité de travailler sur une cohorte de réplication externe ayant une puissance d'effectifs suffisante. Il convient de rappeler que le recueil du plus large spectre de caractéristiques est souhaitable à l'inclusion des patients et particulièrement en AC de par l'hétérogénéité des phénotypes (40,64).

5.6 CONCLUSION

Cette étude a permis l'identification d'un modèle de prédiction du diagnostic, s'appuyant sur des caractéristiques facilement examinables en clinique, précis à plus de 70% (performance en validation interne) pour prédire le diagnostic (AL ou ATTRv ou ATTRwt ou Sans AC). Ce modèle, construit via une approche en apprentissage automatique supervisée de type random forest, pourrait aider à l'orientation directe des patients vers les examens les plus appropriés pour la validation de leur diagnostic, permettant un gain de temps dans leur prise en charge et être déployé sur de nouvelles bases d'inclusion pour l'aide à la prévention en cas de suspicion importante d'amylose cardiaque.

CHAPITRE 6

Analyse prédictive pronostique de la maladie

6.1 RÉSUMÉ

Objectifs

L'amylose cardiaque (AC) est un ensemble de maladies comprenant l'amylose à chaînes légères (AL), la variante héréditaire de l'amylose à transthyrétine (ATTRv) et l'amylose à transthyrétine de type sauvage (ATTRwt). Les modèles pronostiques précédemment développés se sont jusqu'à présent concentrés sur chaque sous-type d'AC évalué séparément, obtenant des résultats de performance variables. L'objectif de cette étude était de construire et valider en externe un modèle pronostique global utilisable et performant dans tous les sous-types d'AC.

Méthodes et résultats

La population d'entraînement comprenait 1106 patients CA adressés au centre de référence des amyloses cardiaques entre 2010 et 2018. Des modèles de régression multivariée à risques proportionnels de Cox, des modèles d'arbre de décision (DT) et des modèles d'ensemble de mise en sac d'arbres (*random survival forest* [RSF]) ont été construits et comparés pour identifier le modèle ayant la meilleure performance dans la population d'entraînement globale. Les modèles ont été validés en externe sur un échantillon de 621 patients du National Amyloidosis Center, University College London. Dans la cohorte d'entraînement, l'âge moyen et la FEVG étaient de 74 ± 12 ans et $51 \pm 13\%$, avec la distribution suivante par sous-types de CA : 343 (31 %) AL, 256 (23 %) ATTRv et 507 (46 %) ATTRwt. Les modèles de Cox ont identifié 11 facteurs indépendamment associés à la survie globale, dont la hs-cTnT, le NT-proBNP, la pression artérielle systolique et la gamma glutamyl transférase, dont la valeur pronostique a été confirmée par les analyses par arbre de décision unique et par forêts aléatoires. Lors de la validation externe, le modèle de Cox a obtenu la meilleure performance discriminative (C-index : 72,7 % [Cox], 71,7 % [RSF], 67,2 % [DT]), tandis que la performance des modèles individuels développés séparément par sous-type d'AC n'a pas dépassé la performance du modèle global.

Conclusion

A notre connaissance, cette étude est la première à développer et valider sur cohorte externe un modèle prédictif global pour le pronostic de l'AC indépendamment du type d'AC. Nous proposons ici un nouveau système de prédiction qui s'est avéré à la fois très performant et facile à utiliser en pratique clinique grâce à une interface utilisateur développée et disponible en ligne, dans le but de faciliter l'identification précoce des patients les plus à risque et d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'AC.

6.2 INTRODUCTION

L'amylose est un ensemble de maladies causées par un repliement anormal des protéines qui génère des fibrilles insolubles dans la matrice extracellulaire des tissus et des organes (99). Alors que trente-six protéines responsables ont été identifiées, les trois types d'amylose les plus courants sont dus aux chaînes légères d'immunoglobuline (AL) ou à la transthyrétine (ATTR) (101). L'ATTR se présente sous deux formes distinctes : de type sauvage (ATTRwt) (également connue sous le nom d'amylose systémique sénile) et héréditaire (ATTRv). Plus de 120 mutations pathogènes du gène de la TTR sont identifiées (102).

L'accumulation de fibrilles amyloïdes dans le tissu cardiaque conduit à une amylose cardiaque (AC) qui se présente typiquement comme une cardiomyopathie hypertrophique, associée à une insuffisance cardiaque et à un mauvais pronostic (84). L'AC présente les mêmes symptômes cardiaques (dyspnée, fibrillation auriculaire) que d'autres maladies cardiaques, comme la cardiopathie hypertensive ou l'insuffisance cardiaque à fraction d'éjection préservée (18,19,84). En raison de l'hétérogénéité des expressions cliniques de l'AC et de leur chevauchement potentiel avec d'autres pathologies cardiaques, le diagnostic reste difficile et repose actuellement sur une combinaison complexe d'examens cliniques, biologiques et d'imagerie (62), ce qui entraîne un retard dans la prise en charge appropriée et une aggravation de l'issue. Le pronostic de l'AC est sévère avec une durée médiane de survie post-diagnostic allant de 6 mois pour l'AL sans traitement à environ 3 ans au total (23,51,52).

Les modèles actuels de prédiction du pronostic sont principalement des modèles de stadification spécifiques à chaque sous-type de CA. Chez les patients atteints d'AL, Kumar et al ont proposé en 2012 un système de scoring reposant sur la troponine T cardiaque (cTnT), la protéine natriurétique de type B N-terminale-pro-hormone (NT-proBNP) et la différence entre les chaînes légères libres impliquées et non impliquées (dFLC) (66) (Mayo Clinic 2012), une version révisée d'un premier système de stadification largement utilisé (Mayo Clinic 2004) (22) ; Palladini et al. ont identifié en 2010 la troponine T cardiaque à haute sensibilité (hs-cTnT) au départ et les changements dans la protéine natriurétique de type N-terminal-pro-hormone B [NT-proBNP] comme des prédicteurs forts de la survie (103) ; en utilisant des seuils modifiés, une augmentation de la NT-proBNP mais aussi une diminution de la pression artérielle systolique (PAS) ont été identifiées comme des prédicteurs importants de la

survie (104,105). Chez les patients ATTRwt, un système de stadification en 3 étapes reposant sur la cTnT et le NT-proBNP a été suggéré par Grogan et al en 2016 (67). Pour l'ATTRwt et l'ATTRv, un modèle prédictif de Gillmore et al en 2017 s'appuie sur le NT-proBNP et le taux de filtration glomérulaire estimé [eGFR] (68).

Comme on peut le voir dans cette brève revue, tous les modèles précédents ont été développés séparément pour chaque sous-type d'AC. Pourtant, on pourrait avancer que certains facteurs pronostiques importants pourraient s'avérer prédictifs dans tous les sous-types d'AC, notamment le NT-proBNP et le TnT, en particulier les nouveaux tests de troponine T à haute sensibilité (hs-cTnT). Il est nécessaire de développer un modèle pronostique global pour tous les types d'AC, en définissant potentiellement des seuils ou des pondérations variables pour les facteurs prédictifs identifiés en fonction du sous-type d'AC. À cet égard, les approches de régression supervisée et d'apprentissage automatique qui tiennent compte à la fois des facteurs communs et spécifiques au groupe peuvent offrir des avantages clés pour traiter les données hétérogènes et améliorer la précision de la prédiction (106–108).

Nous faisons l'hypothèse qu'un modèle pronostique unique pour la mortalité peut être développé pour fournir un outil utile dans la pratique clinique actionnable dans tous les types de CA. L'objectif de notre étude était d'utiliser des approches de régression et d'apprentissage automatique pour dériver et valider de manière externe un nouveau modèle prédictif pour la survie globale dans l'AC.

6.3 MÉTHODES

6.3.1 Population étudiée dans la cohorte de dérivation

Les données ont été tirées de la base de données du Centre de référence pour l'amylose cardiaque, une étude de cohorte de patients adultes inscrits prospectivement et adressés pour une suspicion d'AC au centre de référence du CHU Henri Mondor, Créteil, France. Pour la présente analyse, la population étudiée se composait de 1106 patients inscrits de 2010 à 2018, pour lesquels un diagnostic définitif d'AC a été établi (AL ou ATTRv ou ATTRwt).

L'étude a été menée conformément à la Déclaration d'Helsinki. Le consentement éclairé a été recueilli auprès de tous les patients avant leur inclusion. L'étude a été approuvée par le comité d'éthique local de l'hôpital Henri Mondor et par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL, numéro d'autorisation #1431858).

6.3.2 Critères diagnostiques

Le diagnostic d'AC a été posé lorsque l'épaisseur du septum interventriculaire mesurée par échocardiographie était de 12 mm et/ou que l'IRM cardiaque montrait un rehaussement tardif diffus au gadolinium et/ou que la scintigraphie au ^{99m}Tc-bisphosphonate montrait une forte captation cardiaque du traceur. Les types d'amylose ont été définis comme suit : AL a été diagnostiquée sur la base de taux élevés de chaîne légère monoclonale dans le sérum et/ou l'urine et d'une biopsie extracardiaque ou endomyocardique montrant à la fois une coloration rouge congo et un marquage immunohistochimique avec des anticorps spécifiques anti-k ou anti-chaîne légère. L'ATTR a été diagnostiquée sur la base d'une fixation cardiaque à la scintigraphie osseuse sans gammopathie. En présence d'une gammopathie, une biopsie a été réalisée (extracardiaque et/ou cardiaque) avec coloration au rouge congo et marquage par anticorps anti-TTR sans coloration par anticorps anti-chaîne légère. Les patients atteints d'ATTR ont subi une analyse génétique du gène TTR afin de distinguer ceux atteints d'ATTRv (présence d'une mutation pathogène) et d'ATTRwt (absence de mutation).

6.3.3 Cohorte de validation externe

La cohorte de répliation indépendante provient du National Amyloidosis Center (NAC) de l'University College London, Division of Medicine, Rowland Hill Street, London NW1 2PF, UK (109). Le NAC est mandaté par les services spécialisés nationaux du NHS et

financé par le ministère de la Santé pour fournir un service de diagnostic et de conseil en gestion pour la charge nationale de patients atteints d'amylose et de troubles connexes au Royaume-Uni. Parmi 834 patients échantillonnés au hasard parmi les patients adressés au NAC entre 01-2015 et 12-2019, un sous-ensemble de 621 patients présentant des cas complets sur l'issue (statut et moment de l'atteinte de l'issue du décès à 3 ans après la date d'inclusion) et sur les 16 caractéristiques retenues pour la construction des modèles, a été sélectionné et a servi d'ensemble de validation.

6.3.4 Collecte des données

Les données de base ont été recueillies dans le cadre de la pratique clinique courante à partir des examens recommandés chez les patients présentant une suspicion d'AC (62) et comprenaient les résultats démographiques, cliniques, biologiques et d'imagerie mesurés au moment de l'inscription à l'étude, en tenant compte des derniers examens/données disponibles jusqu'à 6 mois après l'orientation initiale. Pour la présente analyse, 16 caractéristiques actuellement reconnues comme pertinentes pour l'évaluation du pronostic de l'AC ont été considérées comme des caractéristiques candidates pour la construction de modèles prédictifs, y compris les données démographiques (âge, sexe, sous-type d'AC diagnostiqué), l'examen physique (classe de la New York Heart Association [NYHA], pression artérielle systolique [PAS] [mmHg]), les paramètres biologiques (protéine natriurétique N-terminale [NT]-pro-hormone B [NTproBNP] et troponine-T à haute sensibilité [hsTnT] [ng/L] (22), débit de filtration glomérulaire estimé [DFGe] (selon la formule de Cockcroft) [mL/min], rapport FLC kappa-lambda, bilirubine [umol/L], gamma-glutamyltransférase [GGT] [UI/L], alanine aminotransférase [ALAT] [UI/L]) et des paramètres échocardiographiques (fréquence cardiaque [FC], fraction d'éjection du ventricule gauche [FEVG], déformation globale du ventricule gauche et épaisseur du septum interventriculaire [IST] (62,64)). Les données manquantes dans l'ensemble d'entraînement allaient de 0 % pour la plupart des variables à 13,8 % pour la déformation du VG. Afin de réduire le biais potentiel découlant des informations manquantes, toutes les analyses de développement de modèles ont été effectuées après imputation des données manquantes à l'aide de l'approche k-voisins les plus proches (kNN).

L'issue primaire était la survie globale à 3 ans après le diagnostic de l'AC. Le statut vital a été déterminé à partir du suivi des patients et/ou des dossiers médicaux.

6.3.5 Analyses statistiques

Les résultats descriptifs sont présentés sous forme de nombre (%) pour les données catégorielles et de moyennes (\pm écart-type [ET]) pour les variables continues. Les comparaisons entre les groupes ont été effectuées à l'aide d'une ANOVA à sens unique ou de tests de Kruskal-Wallis pour les données continues et à l'aide de tests de Chi-carré ou de tests exacts de Fisher pour les données catégorielles, selon le cas. Les courbes de survie ont été tracées par la méthode de Kaplan-Meier, en utilisant les tests log-rangs pour évaluer la signification de la comparaison des groupes.

Sur la base des caractéristiques des 16 patients détaillées précédemment, nous avons cherché à identifier le modèle le plus prédictif parmi trois approches différentes.

Tout d'abord, nous avons utilisé la régression multivariée par modélisation des risques proportionnels de Cox, en raison de son utilisation répandue, de sa capacité à identifier des prédicteurs indépendants et de sa bonne compréhension générale par les cliniciens. Une sélection rétrograde par étapes basée sur le critère d'information d'Akaike (AIC) a été appliquée aux prédicteurs associés au résultat au niveau de la valeur $p < 0,2$ dans l'analyse univariée. L'hypothèse de linéarité des risques proportionnels de Cox a été vérifiée pour les variables continues en examinant les résidus de martingale d'un modèle nul. Ce faisant, une non-linéarité a été détectée pour le SBP, le NT-proBNP, la troponine T hypersensible (HS-cTnT), le rapport kappa/lambda FLC et le GGT ; ces variables ont donc été dichotomisées pour la construction du modèle, en déterminant le seuil optimal à l'aide d'une analyse par arbre de décision unique ([SBP \leq ou >110 mmHg], [NTproBNP \leq ou >4000 ng/L], [HS-cTnT \leq ou >80 ng/L], [kappa/lambda < 0.26 ou $> 1,65$] et [GGT ≤ 60 ou >60 UI/L]). L'hypothèse des risques proportionnels du modèle de Cox a été testée à l'aide des résidus de Schoenfeld et s'est avérée être valable. Deuxièmement, des arbres de décision uniques ont été construits par analyse de partitionnement récursive en utilisant la méthodologie de l'arbre d'inférence conditionnelle, en raison de son attrait visuel pour illustrer les principales relations en jeu, malgré des prédictions généralement moins robustes et une tendance connue à l'ajustement excessif. En bref, les arbres de décision identifient automatiquement les divisions optimales dans les données pour partitionner la population en sous-groupes présentant des risques contrastés. En partant de toutes les observations, le processus est répété de manière récursive jusqu'à ce qu'un critère d'arrêt soit satisfait. Nous avons appliqué la méthodologie de l'arbre d'inférence conditionnelle, qui offre plusieurs avantages, notamment la sélection non biaisée des variables, la non-nécessité d'élaguer l'arbre étant donné le processus de sélection des divisions basé sur des tests

statistiques, et le fait que l'algorithme génère des valeurs p qui sont utiles pour quantifier le niveau de confiance qui peut être atteint à chaque division.

Enfin, nous avons utilisé une approche de forêt de survie aléatoire, en raison de son potentiel de performance prédictive plus élevée dans les ensembles de données à haute dimension et de sa moindre tendance à l'overfit. Les forêts aléatoires combinent les résultats obtenus à partir d'un grand ensemble d'arbres (1200 dans la présente analyse), évitant ainsi le problème de la sélection d'un seul arbre de taille appropriée et produisant souvent des modèles prédictifs plus puissants et plus stables. Contrairement à la régression multivariée ou aux arbres de décision uniques, les forêts aléatoires ne produisent pas de coefficients de régression ou de chemins de décision permettant une interprétation directe du modèle pronostique complexe sous-jacent, et sont donc parfois considérées comme des "boîtes noires". Les mesures d'importance des variables (VIMP) ont donc été calculées pour aider à quantifier l'importance de chaque prédicteur dans la forêt aléatoire, en examinant l'augmentation de l'erreur de prédiction lorsqu'une perturbation est ajoutée à la variable. Le VIMP a été calculé en appliquant le principe de permutation de Breiman-Cutler pour une approche de RF conditionnelle.

La performance de discrimination des modèles a été évaluée au moyen de l'indice de concordance de Harrell (C-index) qui mesure la probabilité de concordance entre la survie prédite et la survie observée. Tous les C-index ont été validés en externe à l'aide de l'ensemble de validation de 621 patients de la NAC-UCL.

Pour une utilisation clinique pratique, une application web interactive intégrant le modèle final a été développée, permettant aux cliniciens d'obtenir une estimation du pronostic d'un patient atteint d'AC en fonction de ses caractéristiques de base. Toutes les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel statistique R 3.4.3 (R Foundation, Vienne, Autriche ; *packages* utilisés : *ggplot2*, *caret*, *party*, *partykit*, *pec*, *randomForestSRC* pour la construction des modèles et *Shiny* pour la mise en œuvre des modèles).

6.4 RÉSULTATS

Caractéristiques de base et survie à 3 ans dans les cohortes de dérivation et de validation

La **Table 10** résume les caractéristiques de base des patients en fonction de la cohorte (cohorte de dérivation et de validation). Les deux cohortes étaient constituées d'une majorité d'hommes âgés d'environ 75 ans, avec une FEVG moyenne de 51 % et une PAS de 124 mmHg et une distribution assez proche des sous-types de CA : 343 (31 %) et 228 (37 %) AL, 256 (23 %) et 161 (26 %) ATTRv, et 507 (46 %) et 232 (37 %) ATTRwt dans les ensembles de formation et de validation, respectivement. En ce qui concerne les paramètres biologiques et échocardiographiques, les patients des deux cohortes présentaient des valeurs altérées, avec de légères différences vers des niveaux moins sévères dans l'ensemble de validation pour le NT-proBNP (2951 [1269;5998] [dérivation] contre 2464 [1047;5368] [validation], $p=0.005$), la déformation globale du ventricule gauche (11 ± 4 vs. 13 ± 5 , $<0,0001$) et l'épaisseur du septum IV (moyenne 17 ± 4 vs. 15 ± 3 , $p<0,0001$), avec une fréquence accrue dans les catégories supérieures de la NYHA dans la cohorte de dérivation (c'est-à-dire NYHA III+IV 42% [dérivation] vs. 22% [validation] ; $p<0,0001$). Des comparaisons détaillées des ensembles de dérivation et de validation par sous-type d'AC sont présentées dans la **Table 11**, confirmant les différences précédemment énoncées concernant les symptômes et les caractéristiques biologiques et échocardiographiques. À noter que les anomalies des rapports kappa/lambda étaient respectivement de 76 %/71 % pour AL, 6 %/45 % pour ATTRv et 7 %/37 % pour ATTRwt (cohorte de dérivation/validation).

La **Figure 24** montre la survie globale à 3 ans des patients en fonction du statut amyloïde dans les ensembles de dérivation (**panel A**) et de validation (**panel B**), indiquant un meilleur pronostic global dans la cohorte de validation, avec un taux de survie nettement plus élevé chez les patients ATTRwt par rapport à ceux de l'ensemble de dérivation.

Table 10. Caractéristiques des patients dans les cohortes de développement et validation.

		Cohorte de dérivation N = 1,106¹	Cohorte de validation N = 621¹	p-value²
Type d'AC	AL	343 (31%)	228 (37%)	0.003
	ATTRv	256 (23%)	161 (26%)	
	ATTRwt	507 (46%)	232 (37%)	
Âge (années)	Continu	74 (±12)	75 (±11)	0.392
	>60	959 (87%)	555 (89%)	0.110
Sexe (hommes)		813 (74%)	458 (74%)	0.955
NYHA	I	163 (15%)	89 (14%)	<0.0001
	II	473 (43%)	396 (64%)	
	III	380 (34%)	132 (21%)	
	IV	90 (8%)	4 (1%)	
PAS (mmHg)	Continu	124 (±21)	124 (±22)	0.919
	<110	299 (27%)	130 (21%)	0.005
NT-proBNP (ng/L)	Continu	2951 (1269;5998)	2464 (1047;5368)	0.005
	>4000	433 (39%)	203 (33%)	0.008
hs-cTnT (ng/L)	Continu	63 (38;97)	59 (33;94)	0.068
	>80	376 (34%)	199 (32%)	0.425
eGFR (ml/min/1.73m²)	Continu	60 (46;78)	65 (50;85)	<0.0001
	<30	86 (8%)	37 (6%)	0.173
Ratio Kappa/Lambda	Continu	1 (1;1)	1 (1;2)	<0.0001
	<0.26 or >1.65	311 (28%)	319 (51%)	<0.0001
Bilirubine (µmol/L)	Continu	10 (7;16)	11 (7;17)	0.479
	>15	280 (25%)	188 (30%)	0.028
GGT (IU/L)	Continu	76 (34;172)	66 (29;159)	0.020
	>75	554 (50%)	288 (46%)	0.146
ALAT (IU/L)	Continu	24 (18;34)	26 (20;35)	0.004
	>65	39 (4%)	21 (3%)	1.000
Fréquence cardiaque (bpm)	Continu	76 (±15)	73 (±15)	0.001
	>85	232 (21%)	106 (17%)	0.050
FEVG (%)	Continu	51 (±13)	51 (±11)	0.757
	<55	658 (59%)	407 (66%)	0.013
Strain global VG (val. absolue)	Continu	11 (±4)	13 (±5)	<0.0001
	<10	475 (43%)	201 (32%)	<0.0001
SIV (mm)	Continu	17 (±4)	15 (±3)	<0.0001
	>12	971 (88%)	503 (81%)	<0.0001

¹Les résultats sont présentés sous la forme Moyenne (±Ecart-type) ou Médiane (Q1;Q3) quand les variables sont présentées sous une forme continue. Les résultats sont présentés sous la forme N (%) quand les variables sont présentées sous une forme catégorielle. ²Tests statistiques effectués : Test exact de Fisher ou test de Wilcoxon.

Table 11. Caractéristiques des patients dans les cohortes de développement et validation : résultats par sous-type d'amylose.

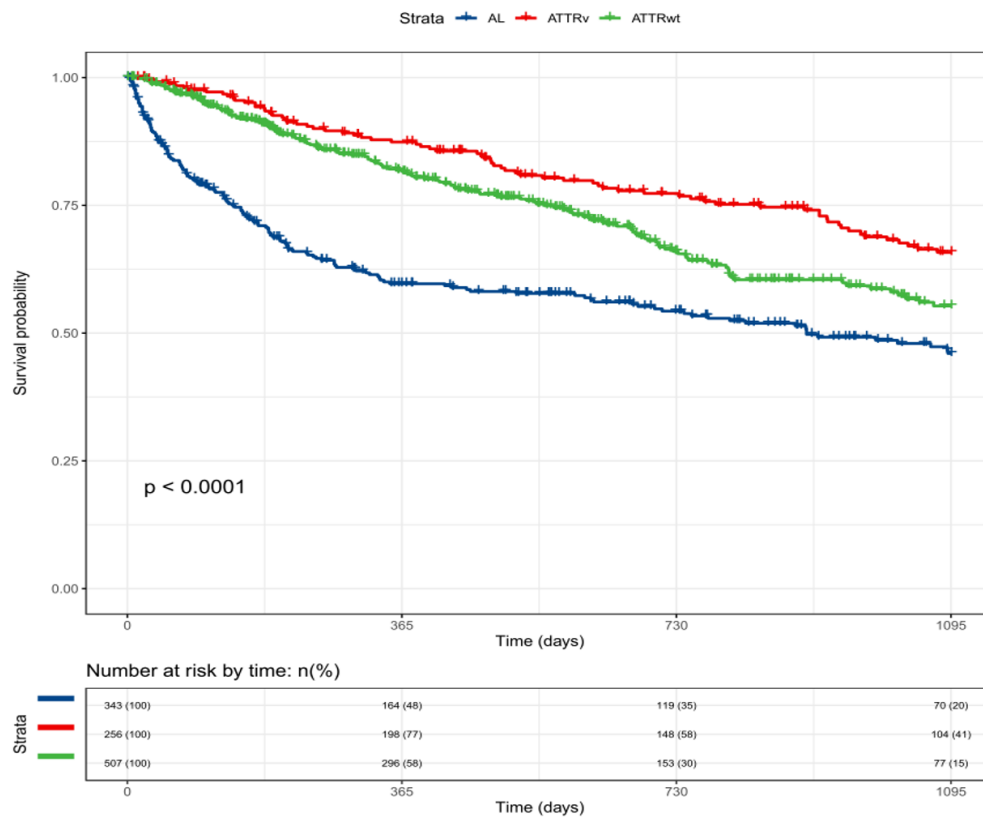
		AL			ATTRv			ATTRwt		
		Derivation cohort (N=343)	Validation cohort (N=228)	p-value ²	Derivation cohort (N=256)	Validation cohort (N=161)	p-value ²	Derivation cohort (N=507)	Validation cohort (N=232)	p-value ²
Âge (années)	Continu	67 (±11)	69 (±11)	0.040	70 (±12)	74 (±11)	<0.001	82 (±7)	82 (±7)	0.943
	>60	250 (73%)	179 (79%)	0.139	204 (80%)	144 (89%)	0.010	505 (100%)	232 (100%)	1.000
Sexe (hommes)		207 (60%)	136 (60%)	0.930	169 (66%)	108 (67%)	0.832	437 (86%)	214 (92%)	0.020
NYHA	I	40 (12%)	54 (24%)	<0.001	61 (24%)	17 (11%)	<0.001	62 (12%)	18 (8%)	<0.001
	II	123 (36%)	133 (58%)		104 (41%)	98 (61%)		246 (49%)	165 (71%)	
	III	134 (39%)	40 (18%)		77 (30%)	44 (27%)		169 (33%)	48 (21%)	
	IV	46 (13%)	1 (0%)		14 (5%)	2 (1%)		30 (6%)	1 (0%)	
PAS (mmHg)	Continu	115 (±20)	120 (±21)	0.002	124 (±20)	125 (±27)	0.240	129 (±20)	126 (±18)	0.019
	<110	150 (44%)	63 (28%)	<0.001	59 (23%)	31 (19%)	0.393	90 (18%)	36 (16%)	0.527
NT-proBNP (ng/L)	Continu	4110 (1714;8898)	1994 (366;5870)	<0.001	1898 (463;4059)	2478 (1343;4976)	0.001	3104 (1578;5528)	2868 (1505;5322)	0.161
	>4000	173 (50%)	77 (34%)	<0.001	64 (25%)	49 (30%)	0.258	196 (39%)	77 (33%)	0.163
hs-cTnT (ng/L)	Continu	70 (39;118)	54 (23;109)	0.002	52 (25;83)	62 (40;96)	0.001	64 (42;91)	59 (39;82)	0.026
	>80	143 (42%)	78 (34%)	0.080	70 (27%)	57 (35%)	0.101	163 (32%)	64 (28%)	0.230
eGFR (ml/min/1.73m ²)	Continu	62 (45;82)	70 (47;96)	0.008	65 (47;88)	69 (54;87)	0.316	58 (45;72)	61 (48;78)	0.024
	<30	40 (12%)	24 (11%)	0.787	18 (7%)	5 (3%)	0.122	28 (6%)	8 (3%)	0.271
Ratio Kappa/Lambda	Continu	0 (0;1)	0 (0;2)	0.001	1 (1;1)	2 (1;2)	<0.001	1 (1;1)	2 (1;2)	<0.001
	<0.26 or >1.65	259 (76%)	161 (71%)	0.208	15 (6%)	73 (45%)	<0.001	37 (7%)	85 (37%)	<0.001
Bilirubine (µmol/L)	Continu	8 (5;13)	7 (4;12)	0.004	10 (7;16)	11 (8;18)	0.127	11 (8;17)	13 (10;19)	<0.001
	>15	67 (20%)	40 (18%)	0.585	66 (26%)	51 (32%)	0.218	147 (29%)	97 (42%)	0.001
GGT (IU/L)	Continu	65 (31;154)	50 (22;124)	0.007	65 (28;183)	78 (32;159)	0.358	87 (42;190)	84 (34;185)	0.221
	>75	158 (46%)	85 (37%)	0.039	120 (47%)	82 (51%)	0.423	276 (54%)	121 (52%)	0.579
ALAT (IU/L)	Continu	24 (17;35)	23 (18;35)	0.638	25 (18;33)	29 (21;38)	<0.001	24 (18;33)	25 (20;32)	0.121
	>65	19 (6%)	5 (2%)	0.057	7 (3%)	13 (8%)	0.018	13 (3%)	3 (1%)	0.414
Fréquence cardiaque (bpm)	Continu	80 (±14)	77 (±14)	0.049	73 (±13)	72 (±18)	0.469	74 (±15)	69 (±13)	<0.001
	>85	104 (30%)	54 (24%)	0.086	43 (17%)	28 (17%)	0.894	85 (17%)	24 (10%)	0.025
FEVG (%)	Continu	53 (±12)	55 (±10)	0.076	51 (±14)	47 (±11)	0.002	49 (±12)	49 (±10)	0.729
	<55	177 (52%)	110 (48%)	0.443	146 (57%)	126 (78%)	<0.001	335 (66%)	171 (74%)	0.041
Strain global VG (val. absolue)	Continu	12 (±4)	15 (±6)	<0.001	12 (±5)	11 (±4)	0.032	10 (±4)	12 (±4)	<0.001
	<10	143 (42%)	53 (23%)	<0.001	101 (39%)	70 (43%)	0.474	231 (46%)	78 (34%)	0.002
SIV (mm)	Continu	15 (±4)	13 (±3)	<0.001	16 (±5)	16 (±3)	0.559	18 (±3)	16 (±2)	<0.001
	>12	284 (83%)	137 (60%)	<0.001	205 (80%)	150 (93%)	<0.001	482 (95%)	216 (93%)	0.300

¹Les résultats sont présentés sous la forme Moyenne (±Ecart-type) ou Médiane (Q1;Q3) quand les variables sont présentées sous une forme continue. Les résultats sont présentés sous la forme N (%) quand les variables sont présentées sous une forme catégorielle. ²Tests statistiques effectués : Test exact de Fisher ou test de Wilcoxon.

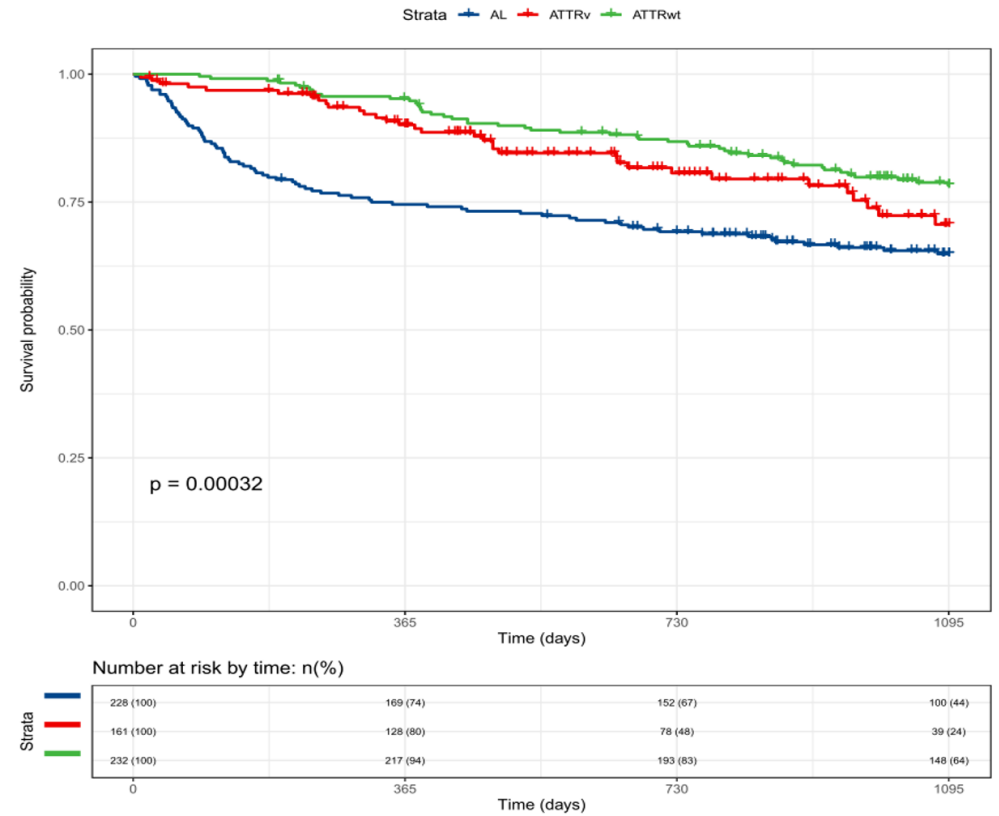
Figure 24. Courbes de Kaplan–Meier pour la survie globale en fonction du sous-type d’amylose.

Les résultats sont présentés pour les sets de dérivation (panneau A) et de validation (panneau B). Les courbes de survie présentent sur l'axe des ordonnées la probabilité de survie et sur l'axe des abscisses le temps depuis la progression exprimé en jours. Des tests de log-rank ont été effectués pour évaluer la significativité de la comparaison des groupes dans les deux cohortes ($p < 0,0001$ dans la cohorte de dérivation et $p = 0,00032$ dans la cohorte de validation).

A. Derivation set



B. Validation set



Modèle pronostique par méthode de régression multivariée (risques proportionnels de Cox)

Les facteurs pronostiques non ajustés et ajustés pour la Survie Globale (SG) identifiés à partir de l'ensemble de dérivation sont résumés dans la **Table 12**. Dans l'analyse univariée, l'âge et le sexe étaient les variables les moins significatives sur la SG ($p=0,29$ pour l'âge et $p=0,20$ pour le sexe) et n'ont donc pas été retenues comme variables candidates pour la modélisation multivariée. Sur les 16 variables candidates initiales, 11 ont finalement été retenues dans le modèle de régression multivarié basé sur l'AIC le plus faible, dont 4 variables continues (débit de filtration glomérulaire estimé [eGFR], fréquence cardiaque, tension globale du ventricule gauche et taux de bilirubine) et 7 variables catégorielles (type d'amylose, classe NYHA, PAS, NTproBNP, HS-cTnT, rapport kappa/lambda FLC et GGT). Les facteurs prédictifs d'une moins bonne SG comprenaient la classe NYHA (par exemple IV HR=2,26, $p<0,001$), NTproBNP > 4000 ng/L (HR=1,41, $p=0,008$), HS-cTnT >80 ng/L (HR=2,29, $p<0,001$), SBP < 110 mmHg (HR=1,98, $p<0,001$), bilirubine (HR=1,02, $p=0,004$), GGT >75 UI/L (HR=1,37, $p=0,011$), fréquence cardiaque (HR=1,01, $p=0,130$) et rapport kappa/lambda FLC <0,026 ou >1,65 (HR=1,28, $p=0,106$). Les facteurs prédictifs d'une meilleure SG comprenaient la classe amyloïde diagnostiquée (ATTRv - HR=0,60, $p=0,006$; ATTRwt - HR=0,71, $p=0,045$) et le strain global LV (HR=0,97, $p=0,059$).

Modèle pronostique utilisant un arbre de décision unique par partitionnement récursif

Une approche de partitionnement récursif a ensuite été utilisée pour construire un arbre de décision unique présenté dans la **Figure 25**. Quatre prédicteurs principaux ont été identifiés par l'algorithme et ont donné lieu à huit groupes par le biais de diverses combinaisons de ces prédicteurs, démontrant des profils de risques contrastés, comme le montrent les courbes de survie correspondantes à chaque nœud final.

Quatre profils de risque contrastés peuvent être identifiés. Les profils à très haut risque (en rouge) sont définis par des taux de troponine très élevés (>80 ng/L) associés soit à une PAS réduite (<110 mmHg) soit à une PAS non réduite (>110 mmHg) mais à des taux de NT-proBNP très élevés (>10000 ng/L). Les profils à haut risque (en orange) sont définis soit par des taux de HS-cTnT très élevés (>80 ng/L) associés à une PAS non réduite (>110 mmHg) et à des taux de NT-proBNP non excessifs (<10000 ng/L), soit par des taux de troponine élevés (compris entre 30 et 80 ng/L) associés à une PAS réduite

(<120 mmHg). Les profils de risque intermédiaires (en jaune) peuvent être définis soit par des taux de troponine élevés (compris entre 30 et 80 ng/L) associés à une PAS conservée (>120 mmHg), soit par une troponine conservée (<30 ng/L) associée à des taux de GGT élevés (>60 UI/L). Le profil de risque le plus faible (en vert) est défini par des niveaux de troponine préservés (<30 ng/L) associés à des niveaux de GGT préservés (<60 UI/L).

Modèles pronostiques utilisant des forêts de survie aléatoires

La **Figure 26** classe les prédicteurs dans l'ordre de leur importance relative dans l'algorithme de la forêt aléatoire, les valeurs d'importance élevées indiquant les variables les plus influentes pour prédire la mortalité. L'approche par forêt aléatoire a confirmé les résultats de l'analyse par arbre de décision unique décrite précédemment, en identifiant la troponine, le NTproBNP et, dans une moindre mesure, le SBP et le GGT comme les variables les plus prédictives du pronostic de l'AC. D'autres variables ont été identifiées comme ayant une influence beaucoup plus faible sur la prédiction du pronostic, notamment le statut amyloïde, l'âge ou le sexe.

Performance de discrimination

La **Table 13** compare la performance de discrimination des trois approches statistiques utilisées pour la construction des modèles pronostiques, en contrastant les indices de concordance obtenus après dérivation sur l'ensemble de dérivation original et après validation externe. Comme prévu, les indices C ont diminué après la validation externe, ce qui indique un surajustement dans le développement des modèles de prédiction. Le meilleur C-index a été obtenu par la régression multivariée de Cox (72,7 % contre 71,7 % [forêt de survie aléatoire] et 67,2 % [arbre de décision]).

La **Table 14** montre les performances des modèles prédictifs après stratification en fonction des sous-types de CA. Quelle que soit l'approche statistique, cette stratification n'a pas apporté de gain substantiel en termes de performance de discrimination, comme l'indiquent les C-index validés en externe, allant de 0,51 (arbre simple chez les patients ATTRv) à 0,70 (forêt aléatoire chez les patients AL).

Sur la base des probabilités de survie à 3 ans prédites par le modèle de Cox final, quatre classes de risque (quartiles) ont été définies, les courbes de survie de Kaplan-Meier observées correspondantes étant présentées à la **Figure 27**. Une interface utilisateur en

ligne a finalement été développée pour ce modèle et est disponible gratuitement sur <https://etiaud.shinyapps.io/amylo-predict/>.

Table 12. Facteurs prédictifs pour la survie globale : résultats d'analyses univariée et multivariée par modèle de Cox à risques proportionnels (N=1106 ; cohorte de développement).

		Analyse univariée		Analyse multivariée	
		HR (IC95%)	p-value	aHR (IC95%)	p-value
Type d'AC	AL	1.00 (ref)	-	1.00 (ref)	-
	ATTRv	0.42 (0.32;0.56)	<0.001	0.59 (0.41;0.85)	0.004
	ATTRwt	0.58 (0.46;0.72)	<0.001	0.69 (0.50;0.95)	0.024
Âge (années)	Continu	1.00 (1.00;1.01)	0.289		-
	>60	1.28 (0.93;1.76)	0.129		
Sexe (hommes)		1.17 (0.92;1.48)	0.200		-
NYHA	I	1.00 (ref)	-	1.00 (ref)	-
	II	1.79 (1.18;2.70)	0.006	1.33 (0.88;2.02)	0.180
	III	3.55 (2.38;5.31)	<0.001	1.76 (1.16;2.67)	0.008
	IV	6.82 (4.35;10.69)	<0.001	2.26 (1.41;3.62)	0.001
PAS (mmHg)	Continu	0.97 (0.97;0.98)	<0.001		-
	<110	2.94 (2.40;3.61)	<0.001	1.98 (1.60;2.46)	<0.001
NT-proBNP (ng/L)	Continu	1.00 (1.00;1.00)	<0.001		-
	>4000	3.85 (3.11;4.76)	<0.001	1.41 (1.09;1.83)	0.008
hs-cTnT (ng/L)	Continu	1.01 (1.01;1.01)	<0.001		-
	>80	4.37 (3.54;5.39)	<0.001	2.29 (1.80;2.91)	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m²)	Continu	0.98 (0.98;0.99)	<0.001	0.99 (0.99;1.00)	0.009
	<30	1.99 (1.45;2.72)	<0.001		-
Ratio Kappa/Lambda	Continu	1.00 (1.00;1.00)	<0.001		-
	<0.26 or >1.65	1.93 (1.57;2.38)	<0.001	1.28 (0.95;1.71)	0.106
Bilirubine (µmol/L)	Continu	1.03 (1.02;1.04)	<0.001	1.02 (1.00;1.03)	0.004
	>15	2.55 (2.07;3.15)	<0.001		-
GGT (IU/L)	Continu	1.00 (1.00;1.00)	<0.001		-
	>75	2.44 (1.97;3.04)	<0.001	1.37 (1.07;1.75)	0.011
ALAT (IU/L)	Continu	1.01 (1.00;1.01)	0.003		-
	>65	2.16 (1.38;3.40)	0.001		-
Fréquence cardiaque (bpm)	Continu	1.02 (1.01;1.02)	<0.001	1.01 (1.00;1.01)	0.130
	>85	1.65 (1.31;2.07)	<0.001		-
FEVG (%)	Continu	0.97 (0.96;0.98)	<0.001		-
	<55	2.18 (1.73;2.74)	<0.001		-
Strain global VG (val. absolue)	Continu	0.87 (0.85;0.90)	<0.001	0.97 (0.94;1.00)	0.059
	<10	2.65 (2.15;3.27)	<0.001		-
SIV (mm)	Continu	1.04 (1.01;1.07)	0.002		-
	>12	1.80 (1.25;2.58)	0.002		-

1Les résultats sont présentés sous la forme Moyenne (±Ecart-type) ou Médiane (Q1;Q3) quand les variables sont présentées sous une forme continue. Les résultats sont présentés sous la forme N (%) quand les variables sont présentées sous une forme catégorielle. 2Tests statistiques effectués : Test exact de Fisher ou test de Wilcoxon.

Table 13. Indices de performance de discrimination (Harrel's C-indexes) des modèles développés : performances brutes et après validation externe.

	Set de développement (%)	Set de validation externe (%)
Modèle de régression multivariée (Cox)	78.7	72.7
Modèle en arbre décisionnel par partitionnement récursif	71.2	67.2
Modèle en forêt aléatoire de survie	82.5	71.7

Table 14. Indices de performance de discrimination (Harrel's C-indexes) des modèles développés par sous-type d'amylose après validation externe

<i>Population étudiée considérée pour la dérivation du modèle pronostique</i>	Modèle de régression multivariée (Cox)	Modèle en arbre décisionnel par partitionnement récursif	Modèle en forêt aléatoire de survie
AL only	0.69	0.67	0.70
ATTRv only	0.64	0.51	0.68
ATTRwt only	0.64	0.67	0.69

Figure 25. Modèle de prédiction de la survie globale par arbre décisionnel simple (approche de partitionnement récursif).

Les nœuds terminaux sont représentés par des carrés, qui contiennent le nombre de patients dans chaque groupe. Quatre catégories de risque ont été calculées à partir des huit groupes : risques très élevés (fusion des groupes 6, 7 et 8, rouge), risques élevés (fusion des groupes 4 et 5, orange), risques intermédiaires (fusion des groupes 2 et 3, jaune) et risques faibles (groupe 1, vert). Les courbes de survie à partir de la progression montrent en abscisse le temps écoulé depuis la progression (jours) et en ordonnée la probabilité de survie.

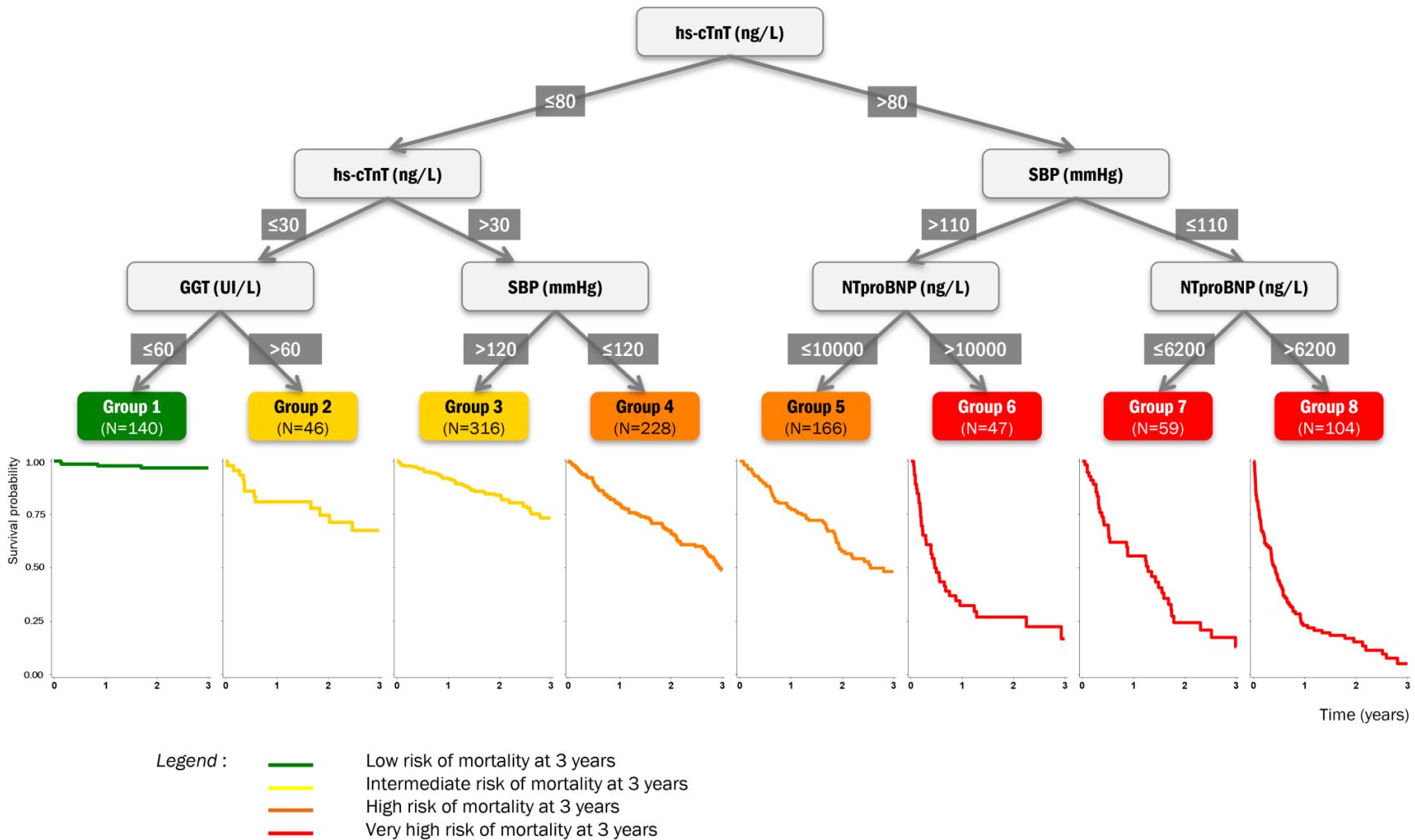


Figure 26. Sélection des facteurs prédictifs les plus influents au sein du modèle de prédiction par forêt aléatoire : résultats classés selon la mesure d'importance relative des variables (VIMP)

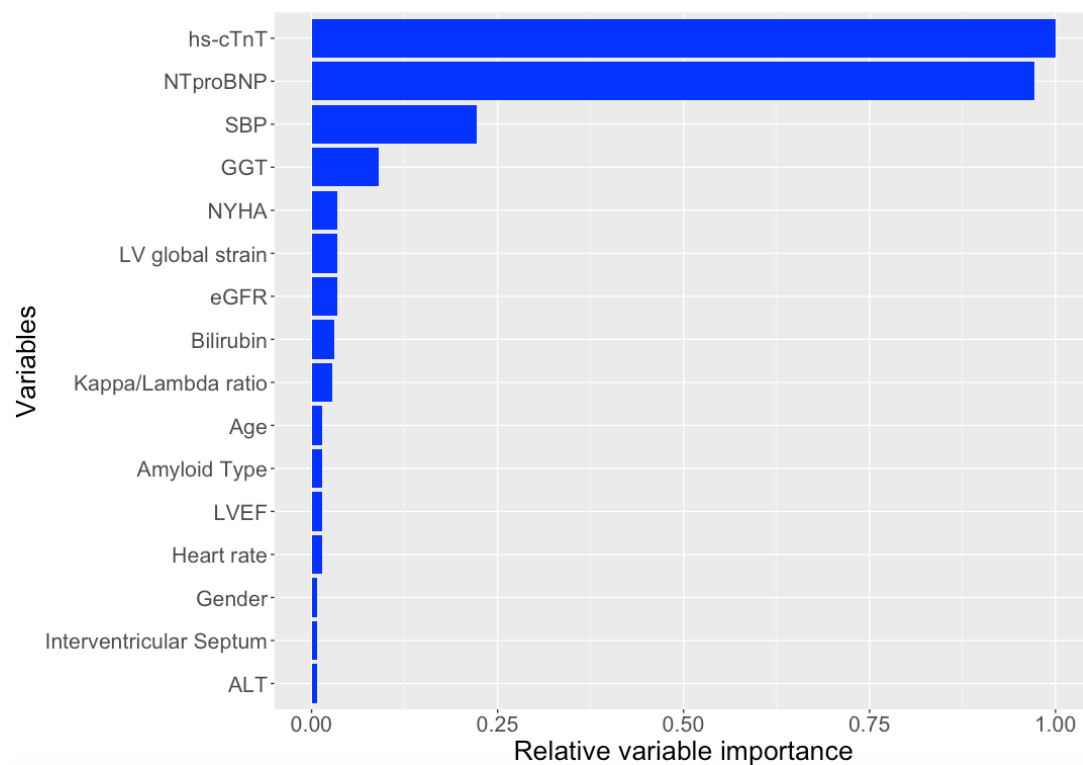
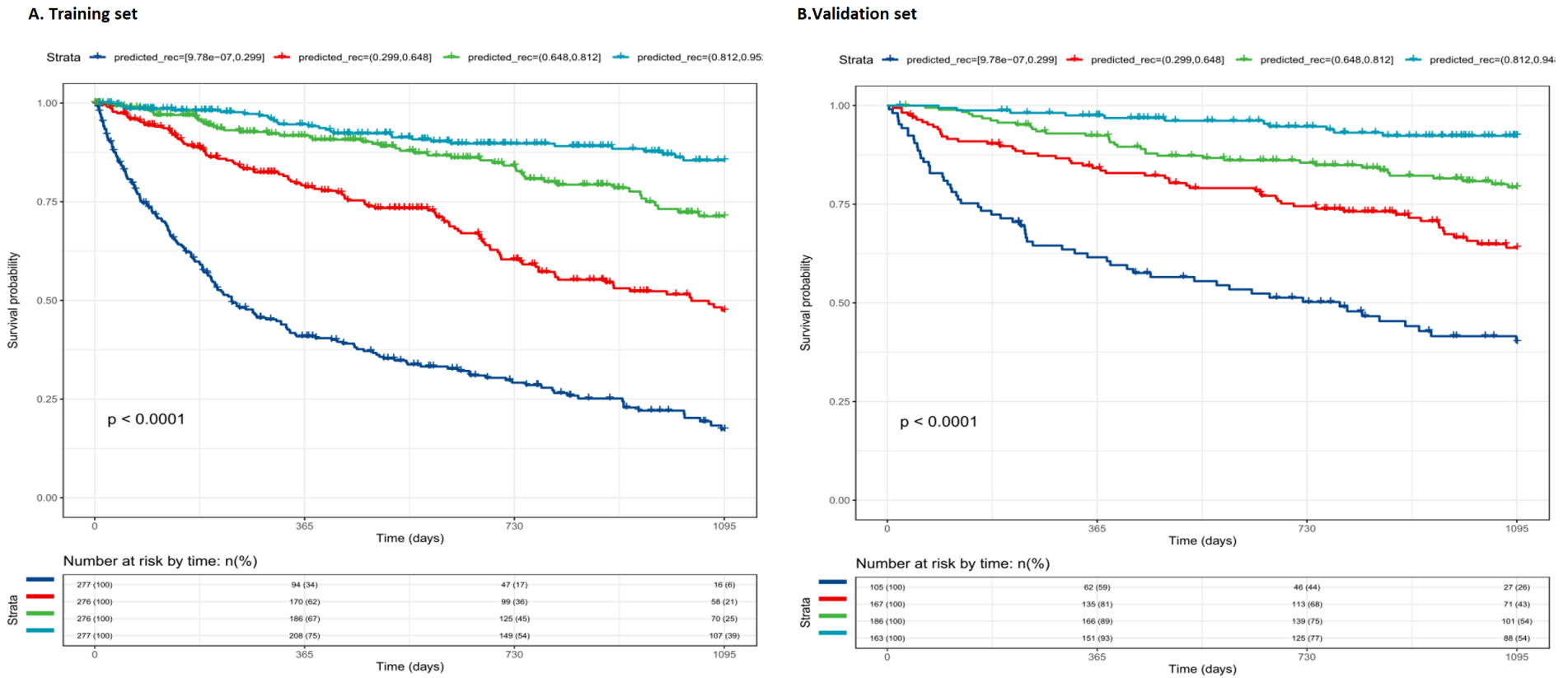


Figure 27. Courbes de Kaplan–Meier pour la survie globale en fonction de la probabilité de survie à 3 ans prédite par le modèle multivarié de Cox à risques proportionnels.

Les résultats sont présentés pour les sets de dérivation (panneau A) et de validation (panneau B). Les courbes de survie présentent sur l'axe des ordonnées la probabilité de survie et sur l'axe des abscisses le temps depuis la progression exprimé en jours.



6.5 DISCUSSION

En utilisant deux grandes cohortes de patients atteints d'AC, nous avons développé et comparé la capacité prédictive de trois modèles pronostiques de mortalité, potentiellement actionnables chez tous les patients atteints d'AC. Parmi les différentes approches utilisées, la modélisation de Cox a obtenu la meilleure performance validée en externe, pour laquelle nous avons développé une interface en ligne facile à utiliser qui sera proposée pour la pratique clinique. Il est important de noter que la construction de modèles pronostiques distincts pour chaque sous-type d'AC n'a apporté aucun avantage en matière de prédiction, ce qui met en évidence l'existence de facteurs pronostiques communs importants pour tous les sous-types d'AC. Un ensemble de onze caractéristiques cliniques, biologiques et échocardiographiques ont été identifiées comme des prédicteurs importants. Il s'agissait de facteurs déjà identifiés dans des études publiées précédemment (troponine, NT-proBNP), mais aussi de caractéristiques supplémentaires représentant de nouveaux éléments à prendre en compte pour améliorer la précision du pronostic (notamment la pression artérielle systolique et la GGT), tous liés à des dysfonctionnements cardiovasculaires et hépatiques impliqués dans tous les types de physiopathologie de l'amylose cardiaque.

Fournir un modèle pronostique global

Notre étude a montré qu'un modèle "global" applicable à tous les types d'amylose cardiaque permettait d'obtenir des performances similaires, voire meilleures, pour prédire le pronostic des patients atteints d'AC, par rapport aux approches menées par sous-type d'amylose. Cette découverte s'ajoute aux recherches actuelles où des systèmes de stadification précédemment proposés ont été développés pour chaque type d'AC et peut aider les médecins/cardiologues à gérer les patients atteints d'amylose cardiaque car ils peuvent utiliser le même score optimisé pour déterminer le pronostic de leurs patients quel que soit le type d'amylose. Il convient de noter que Damy et al ont également utilisé une approche globale incluant le statut amyloïde comme prédicteur potentiel (84) : cependant, bien que cette variable ait été associée à la survie dans l'analyse univariée, elle n'a pas atteint la signification statistique dans l'analyse multivariée, une observation probablement liée à la taille relativement petite de l'échantillon de l'étude (198 patients atteints d'AC) et au possible manque de puissance statistique qui en résulte. En revanche, la présente analyse menée sur plus de 1000

patients atteints d'AC a permis d'identifier onze caractéristiques associées de manière indépendante à la survie globale, y compris des caractéristiques cliniques, biologiques et échocardiographiques et le sous-type d'AC.

Facteurs importants de pronostic identifiés en AC

Onze caractéristiques cliniques, biologiques et échocardiographiques ont été identifiées comme des prédicteurs importants dans les trois types d'amylose cardiaque.

Une pression artérielle basse est un marqueur connu de mauvais pronostic dans l'HF (110). Une SBP basse est la conséquence directe d'un faible débit cardiaque dû à la sévérité de l'amyloïdose cardiaque. La pression artérielle peut également diminuer en cas d'amylose en raison de l'altération du système nerveux autonome et de la résistance vasculaire périphérique (111).

Parmi les biomarqueurs cardiaques, la troponine est un biomarqueur bien connu des lésions myocardiques ischémiques ainsi qu'un prédicteur des événements cardiovasculaires et de la mortalité (112). Dans l'amylose, l'infiltration amyloïde cardiaque conduit à la mort des cardiomyocytes. Cette myonécrose combinée à l'ischémie des petits vaisseaux induite par les dépôts amyloïdes entraîne une augmentation des taux de troponine dans l'amylose cardiaque (113). Ainsi, la troponine est un marqueur important pour différents types d'amylose, comme cela a été démontré pour les ATTRwt (114) et les AL (104) et notre étude étend encore le rôle pronostique de la troponine aux ATTRv. Les peptides natriurétiques, y compris le BNP et son fragment N-terminal sécrété NT-proBNP, ont également été largement rapportés comme des facteurs pronostiques importants dans l'AC. Tous deux sont des marqueurs établis du pronostic (ainsi que du diagnostic) des patients atteints de maladies cardiovasculaires et d'insuffisance cardiaque (115–117). Dans l'amylose, les dépôts amyloïdes peuvent également produire un stress mécanique régional en limitant le mouvement des myocytes et en interférant avec leur mouvement coopératif (118). Les peptides natriurétiques sont sécrétés par les ventricules cardiaques en réponse à l'étirement du myocarde et il a été démontré qu'ils sont corrélés à la pression de remplissage du ventricule gauche (119,120).

La GGT a également été identifiée comme un facteur de pronostic influent. La GGT est un biomarqueur de dysfonctionnement hépatobiliaire (121) (les niveaux normaux de GGT se situent entre 0 et 30 UI/L pour les adultes - plus le niveau est élevé, plus les dommages au foie sont importants, traditionnellement étudiés dans les pathologies de cirrhose, d'hépatite ou de cancer du foie. La GGT est corrélée à la plupart des facteurs de

risque cardiovasculaire tels que l'hypertension, le diabète et la dyslipidémie (122–124). Des études ont également indiqué son rôle prédictif dans le pronostic des maladies cardiaques, indépendamment des facteurs de risque, des maladies hépatiques ou de la consommation d'alcool (124–126). Des niveaux élevés de GGT sont très prévalents et prédictifs du pronostic chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque chronique légère par exemple (127), ce qui suggère la possibilité de faire les mêmes observations dans l'amylose cardiaque. Ces résultats soulignent l'importance majeure de l'évaluation de l'atteinte des ventricules gauche et droit pour estimer le pronostic des patients atteints d'AC. En bref, ce qui importe le plus pour estimer le pronostic de l'AC ou les pathologies associées, semble être l'état cardiaque global plutôt que la pathologie diagnostiquée.

Approches complémentaires de l'analyse des données

D'un point de vue statistique, l'utilisation de diverses approches statistiques avancées a permis de tester différents modèles : un modèle simple de staging basé sur l'analyse d'un arbre de décision pour illustrer les catégories de risque des patients, ou des modèles plus précis pour donner une estimation plus fiable du pronostic d'un patient CA à 3 ans après inclusion. À cet égard, on remarque que l'approche d'ensemble d'apprentissage automatique par forêt aléatoire n'a pas surpassé les performances du modèle de Cox. L'utilisation des techniques d'apprentissage automatique suscite un intérêt croissant en raison de leur capacité à traiter les non-linéarités et les interactions complexes. Pourtant, la présente analyse n'a pas permis d'améliorer les performances de la forêt aléatoire, ce qui pourrait être dû à l'existence de facteurs influents chez tous les patients, comme nous l'avons vu précédemment. Cette étude met en évidence la capacité des modèles de régression multivariés "conventionnels" à identifier des prédicteurs indépendants (128), avec la propriété supplémentaire de parcimonie et de bonne compréhension des prédicteurs clés en jeu pour les cliniciens.

Une variabilité notable des valeurs a été signalée pour les seuils optimaux des caractéristiques continues (par exemple, NT-proBNP) dans les systèmes de stadification publiés précédemment, y compris le nôtre. Les travaux précédents s'appuyaient généralement soit sur l'analyse de Youden/ROC sans tenir compte du délai avant l'événement (68,103), soit sur des indices basés sur la distribution, tels que les médianes ou les quartiles (66,84). Dans la présente analyse, nous avons alternativement conservé les variables continues dans leur forme originale lorsque cela était possible, de manière

à maximiser les performances de prédiction qui pourraient être entravées par la catégorisation/dichotomisation. Lorsque des associations non linéaires ont été identifiées, la dichotomisation s'est appuyée à la fois sur des analyses d'arbres de décision de survie pour identifier les seuils optimaux, et sur la prise en compte des seuils précédemment publiés. Il convient également de noter que nous avons développé une interface en ligne pour permettre aux cliniciens de calculer directement et facilement le score final et la survie prédite associée. Cela a permis de conserver les coefficients bruts sans qu'aucune simplification ne soit nécessaire, alors que d'autres systèmes de stadification reposent sur des stades simplifiés à 3 ou 4 niveaux.

Points forts et limites de l'étude

Les points forts de cette étude sont le caractère multicentrique et la grande population étudiée pour une maladie rare, ainsi que la grande cohorte de réplification qui a permis de valider en externe tous les modèles dérivés. Les différences observées chez les patients des cohortes de dérivation et de validation méritent d'être discutées. Les patients de la cohorte de dérivation étaient notamment plus symptomatiques et présentaient des niveaux légèrement plus sévères de biomarqueurs cardiaques par rapport à l'ensemble de validation. Malgré cette observation, la discrimination du modèle proposé est restée excellente, comme le montre la figure 4 et comme l'indique l'indice C validé en externe de 72,7 %.

6.6 CONCLUSION

En utilisant une large base de données de patients atteints d'amylose cardiaque, nous avons développé et validé en externe un modèle prédictif global pour le pronostic de l'AC, indépendamment du statut amyloïde. Nous fournissons ici un nouveau système de notation qui s'est avéré à la fois très performant et facile à utiliser en pratique clinique grâce à une interface utilisateur en ligne spécialement conçue, dans le but de faciliter l'identification précoce des patients les plus à risque et d'améliorer la prise en charge des patients atteints d'AC.

CHAPITRE 7

Discussion générale

7.1.1 Rappel des résultats principaux

Caractérisation phénotypique

La première étude de la thèse visait principalement à établir une typologie phénotypique sans à priori de patients adressés au centre de Référence National des Amyloses Cardiaques, pour suspicion d'amylose cardiaque (diagnostiqués AL/ATTRv/ATTRwt ou Sans AC). Pour cela une approche non supervisée de clustering par cartes auto-organisatrices a été utilisée, basée sur un ensemble de 24 caractéristiques cliniques, hémodynamiques, cardiologiques, biologiques et d'imagerie.

L'analyse, basée sur les données de 1394 patients a conclu que 7 clusters/profils phénotypiques de patients pouvaient être identifiés. Ces profils sont essentiellement hybrides dans leurs répartitions de diagnostics (à l'exception d'un cluster distinct composé quasiment uniquement d'AL), soulignant à nouveau la grande hétérogénéité de l'expression de ces maladies, facteur d'erreurs et retards au diagnostic connus (44–49,51–55). Trois clusters différents d'individus principalement ATTRwt ont notamment été révélés, différenciés essentiellement selon des caractéristiques biologiques et de facteurs de risques distincts. Ces trois clusters présentent des pronostics particulièrement différenciés : la mortalité à 4 ans post-inclusion de ces 3 profils est respectivement de 37% pour le groupe pouvant être résumé "biomarqueurs cardiaques - & facteurs de risques cardiovasculaires +" ; de 50% pour le groupe " biomarqueurs cardiaques + & facteurs de risques cardiovasculaires-" et de 79% pour le groupe "biomarqueurs cardiaques + & facteurs de risques cardiovasculaires +", pouvant suggérer une prise en charge différenciée des ATTRwt selon le niveau de risque des patients.

Caractérisation diagnostique

La seconde étude de la thèse visait principalement à identifier un modèle prédictif du diagnostic final de patients suspects d'amylose cardiaque (AL/ATTRv/ATTRwt ou sans AC), sur la base de caractéristiques de recueil facile en clinique dans une optique de prédiction précoce. Quatre approches supervisées différentes ont été employées pour la construction des modèles de prédiction diagnostique : une approche en régression multivariée multinomiale, en arbre décisionnel de partitionnement récursif, en random forest et en extreme gradient boosting. Ces modèles, construits sur les données de 1073

patients du Centre de Référence National des Amyloses Cardiaques, ont permis l'identification d'un modèle en random forest pouvant prédire le diagnostic avec une précision de 71,1% (performance en validation interne). Ce modèle s'appuie notamment sur la connaissance des symptômes cliniques "typiques" d'amylose cardiaque (atteinte cutanéomuqueuse, infiltration des téguments, neuropathie périphérique, surdité), qui ont révélé leur caractère éminemment prédictif sur le diagnostic, quelle que soit l'approche supervisée employée.

Caractérisation pronostique

La troisième étude de la thèse visait principalement à identifier un modèle prédictif du pronostic de patients diagnostiqués avec une AC (AL/ATTRv ou ATTRwt). Trois approches supervisées différentes ont été employées pour la construction des modèles de prédiction pronostique : une approche en régression multivariée de type Cox, en arbre décisionnel de partitionnement récursif et en random forest. Les modèles ont été construits sur les données de 1106 patients du Centre de Référence National des Amyloses Cardiaques et ont pu être validés de manière externe sur une cohorte de réplication de 621 patients du National Amyloidosis Center, University College London. L'analyse a révélé que cibler une sous-population spécifique d'amylose ne permet pas d'obtenir de meilleures performances de prédiction pronostique et donc qu'il y avait un intérêt à proposer des modèles généraux, adaptables quel que soit le type d'AC diagnostiqué. L'analyse a permis l'identification d'un modèle en régression multivariée de type Cox, concordant à 72,7% (performance en validation externe) sur le pronostic à 3 ans post inclusion, basé sur la connaissance de 11 caractéristiques patients. L'approche en random forest n'a pas montré de capacité supérieure à prédire le pronostic en comparaison du modèle plus conventionnel de Cox. En prenant en compte les trois approches supervisées investiguées, ce sont les marqueurs de hs-cTnT, NT-proBNP, PAS et de GGT qui se sont révélés globalement les plus prédictifs sur le pronostic des patients. Le modèle concordant à 72,7% identifié a été implémenté dans une web-application à destination des professionnels de santé afin de proposer un outil d'aide à l'évaluation pronostique des patients.

7.1.2 Perspectives médicales dans la prise en charge des AC

La recherche autour du repérage et de la prise en charge des amyloses cardiaques évolue sous l'impulsion de nouvelles découvertes en physiopathologie des maladies cardiovasculaires. De nouveaux biomarqueurs (circulants ou d'imagerie) sont ainsi régulièrement suggérés pour aider à l'évaluation diagnostique et pronostique de ces maladies. Les thérapies récentes pourraient amener à de meilleures perspectives dans le suivi et l'amélioration de la condition des patients.

Les biomarqueurs circulants les plus courants utilisés en AC (ex: troponine, NT-proBNP) sont mesurés en routine en cardiologie, mais non spécifiques à la particularité de ces maladies. Il n'existe pas à l'heure actuelle de marqueurs quantifiant le degré de repliement anormal des protéines. L'essentiel des biomarqueurs circulants les plus couramment utilisés dans l'AC étaient disponibles et exploités dans le cadre de ce travail de thèse pour la construction des modèles, cependant certains marqueurs récemment évoqués dans la littérature et non étudiés dans nos 3 études, pourraient également prouver un intérêt complémentaire ou nouveau dans l'amélioration de la connaissance des AC, notamment :

- **Le facteur Von Willebrand (VWF)**, protéine de la coagulation importante dans l'homéostasie a été récemment citée dans une étude de Kastritis et al. Cette étude a montré que le VWF était bien plus élevé chez les patients atteints d'AL que chez des contrôles sains (médiane à 203 U/dL contre 84U/dL pour les témoins sains). 76% des patients atteints d'AL ont ainsi un taux supérieur au taux maximal atteint chez les patients sains (129).
- **Le facteur de croissance des hépatocytes (HGF)**, facteur de croissance et agent mitogène des cellules du foie, a également été cité comme biomarqueur potentiel d'AL dans une étude de Swiger et al. Cette étude a révélé que l'HGF présentait un niveau plus élevé chez les patients atteints d'AL (médiane à 622pg/ml) en comparaison aux autres groupes de cardiomyopathies étudiées (médiane à 134 pg/ml). L'HGF pourrait ainsi être un nouveau biomarqueur des patients atteints d'AL dont l'atteinte hépatique est courante (130).
- **Les métalloprotéinases matricielles (MMPs)** et leurs inhibiteurs tissulaires (**TIMPs**) pourraient également être des biomarqueurs en AC d'intérêt diagnostique dans la distinction AL vs ATTR. L'étude de Tanaka et al. indique que l'homéostasie de la matrice

extracellulaire régulé par les MMPs et les TIMPs est perturbée par le dépôt de fibrilles amyloïdes, en particulier chez les AL. Les taux de MMP-2 (métalloprotéinase matricielle 2) seraient ainsi plus élevés chez les patients atteints d'AL que chez les patients atteints d'ATTR (451.3 ± 176.2 ng/mL contre 376.4 ± 112.4 ng/mL) tout comme les taux de TIMP-1 (inhibiteur tissulaire de métalloprotéinase 1) (347.1 ± 146.4 ng/mL contre 269.2 ± 111.3 ng/mL) (131).

- Enfin, le **facteur 15 de croissance et de différenciation (GDF-15)**, protéine de la superfamille du facteur de croissance transformant bêta, possède un intérêt avéré comme facteur de meilleur pronostic dans certaines maladies coronariennes comme les syndromes coronariens aigus (SCA) (132) et serait également un facteur pronostique d'intérêt en AC (133).

Les biomarqueurs d'imagerie en AC reposent pour le moment essentiellement sur les examens d'échographie cardiaque trans-thoracique (ETT) (pour l'évaluation notamment de l'hypertrophie et de la compliance globale ventriculaire), d'électrocardiogramme (ECG) (pour la détection des troubles de la conduction, de microvoltages en particulier) et de scintigraphie osseuse (pour l'évaluation de la fixation au niveau du myocarde). Ces biomarqueurs d'imagerie ont été étudiés dans la présente thèse mais il convient de rappeler que l'IRM cardiaque est également une technique d'imagerie privilégiée dans l'établissement du diagnostic des patients. Les marqueurs principaux d'intérêt en imagerie IRM cardiaque pour le diagnostic des AC sont le réhaussement tardif diffus après injection de gadolinium (au niveau des ventricules et oreillettes) ainsi qu'un volume extracellulaire élevé observé au T1 mapping (11). Il convient également de préciser que la tomographie par émission de positons (TEP), qui permet d'avoir des images précises en 3D des mesures de l'activité métabolique d'un organe grâce aux photons émis par les traceurs lors de leur destruction, pourrait également être une technique d'imagerie d'intérêt diagnostique en AC. Plusieurs traceurs TEP tels que 8F-florbetapir, 18F-florbetaben, F-flutemetamol et 11C-Pittsburgh B (11C-PiB) ont en effet déjà été utilisés pour diagnostiquer des patients atteints d'AC (134). Ces traceurs seraient capables de se fixer spécifiquement aux plaques amyloïdes ce qui permettrait de quantifier la charge amyloïde des patients. Cependant ces traceurs n'en sont qu'au début de leur développement ce qui limite leur utilisation en clinique (134).

Plusieurs traitements existent en AC et dépendent logiquement du type d'AC diagnostiqué. En **AL**, le recours à la chimiothérapie, aux inhibiteurs du protéasome, à l'immunothérapie est ce qui préférentiellement utilisé par rapport à la transplantation de cellules souches qui est contre indiquée en cas d'atteinte cardiaque. Le but de ces traitements étant de diminuer la production de chaînes légères circulantes responsables de la maladie. Le traitement le plus courant est une chimiothérapie avec cyclophosphamide, bortezomib et dexaméthasone (CyBorD) (135). L'association de daratumumab (immunothérapie) avec le CyBorD pourrait également se révéler utile comme le révèle l'étude de phase III ANDROMEDA (136). L'étude révèle que cette association pourrait démontrer un taux de réponse globale des organes de 64% après 18 mois, et une réponse hématologique importante (complète chez 54% des patients), sans toxicité particulière. Concernant le traitement des **ATTR**, ceux-ci peuvent viser soit à diminuer la quantité d'agrégats amyloïdes TTR (ex: doxycycline), soit à veiller à la stabilisation de la TTR (ex: tafamidis). L'étude de Maurer et al. (2015) montre une stabilisation de la protéine TTR chez près de 90% des patients traités par tafamidis après 1 an (137). Durant cette étude, il n'a pas été observé de changements significatifs dans les signes cliniques de la maladie indiquant que la molécule pourrait freiner l'évolution de celle-ci, bien qu'une légère augmentation des niveaux des troponines (I et T) aient pu être observés. Une étude plus récente (2018) du même auteur, révèle que le traitement par tafamadis entraîne une diminution de 30% de la mortalité (29.5% contre 42.9% dans le groupe placebo après 30 mois de traitement) ainsi qu'une diminution de 32% des hospitalisations (de causes cardiovasculaires) (0,48 par an contre 0,70 par an dans le groupe placebo) et pourrait de plus contribuer à l'amélioration de la qualité de vie des patients (138). **AG-10** est un nouveau stabilisateur de la protéine TTR qui a été testé en phase clinique II et dont la phase III est en cours. L'étude a été effectuée sur 49 patients atteints d'ATTR à qui l'ont a donné 400mg ou 800mg d'AG10. Les résultats montrent que les patients ayant pris de l'AG-10 arrivent à une stabilisation de plus de 90% du tétramère TTR avec une tolérance au traitement correcte (139). Enfin, il serait aussi possible de traiter les ATTR en utilisant des inactivateurs de gènes tel que le patisiran, un RNAi comme cela est montré dans l'étude APOLLO (2018) (140). L'étude suggère une amélioration de la fonction cardiaque en montrant une diminution de NT-proBNP de 55% (ratio de 0.89 après 18mois contre 1.97

dans le groupe placebo) ainsi qu'une augmentation du débit cardiaque et une réduction de l'épaisseur moyenne de la paroi du septum interventriculaire (141).

7.1.3 IA et médecine : perspectives et défis

L'apport des nouveaux biomarqueurs, notamment en imagerie, devrait permettre l'amélioration des outils d'aide à la prédiction. Parallèlement, la collecte de données massives de données de santé au sein des projets d'Entrepôts de Données de Santé (EDS) des hôpitaux, pourraient permettre l'exploitation de modèles Big Data performants en médecine. Les perspectives envisagées grâce aux futurs algorithmes d'IA « multimodale » (capable de faire réfléchir et travailler ensemble des dispositifs de natures différentes) devraient également amener à une évolution importante dans le domaine de l'IA, en proposant des modèles plus performants s'appuyant sur des données massives et de nature variée. Toutefois, l'IA devra s'inscrire dans des **cadres réglementaires spécifiques**, en particulier en médecine, et des **attentes réalistes** devront être placées en elle.

Apports des nouveaux biomarqueurs circulants et d'imagerie

Les biomarqueurs circulants ou d'imagerie nouvellement découverts et d'intérêt en AC, sont autant de nouveaux éléments pouvant contribuer à l'amélioration des outils de prédiction en IA. En imagerie, ne plus se restreindre à étudier seulement des signatures spécifiques des résultats d'imagerie mais envisager de donner le résultat brut de l'examen à la machine (l'image dans son ensemble), pourrait amener à des résultats encore plus probants en prédiction. Il convient cependant pour cela de faire appel à des méthodes d'IA spécifiques se basant notamment sur l'apprentissage automatique profond, à la manière du cerveau ("**deep-learning**"). Dans ce cadre, les modèles deep-learning en réseaux de neurones convolutionnels (CNN), prouvent aujourd'hui une efficacité importante dans la prédiction diagnostique. En amylose cardiaque, une étude récente de Martini et al (décembre 2020) et qui a porté sur 206 patients suspects d'AC a permis de révéler qu'une précision de 88% (performance en validation externe sur 42 patients) pouvait être obtenue pour distinguer les patients avec AC des sans AC avec de tels modèles (142).

Enfin, une perspective encore plus ambitieuse serait de développer des **outils capables d'interpréter automatiquement** des résultats d'examens d'imagerie potentiellement complexes, ce qui pourrait par conséquent aider à la diffusion et l'utilisation de ces techniques d'imagerie, encore peu présentes en soins primaires. Dans ce cadre, Zhang et al ont implémenté des méthodes automatiques capables de prédire le diagnostic de maladies telles que la cardiomyopathie hypertrophique, l'hypertension pulmonaire artérielle mais aussi l'amylose cardiaque sur la base de résultats d'échocardiographie avec grande précision (de 87% pour le diagnostic d'AC) (143). De tels résultats pourraient amener à démocratiser l'usage de techniques d'imagerie pointues en médecine de ville par exemple.

Opportunités liées à l'exploitation des entrepôts de données de santé

Les projets d'Entrepôts de Données de Santé (EDS) menés au sein des grands réseaux hospitaliers représentent également une opportunité pour améliorer la connaissance générale biomédicale par l'exploitation de données massives de santé. A titre d'exemple, l'EDS de l'Assistance Publique des Hôpitaux de Paris (AP-HP) intègre les données médicales et administratives de plus de 10 millions de patients, ayant été pris en charge au sein d'un des 39 établissements de l'AP-HP (144). Ces données sont issues du système d'information patient Orbis ainsi que d'une dizaine de logiciels des systèmes cliniques (imagerie, biologie, anatomopathologie, cancer, ...). Elles peuvent être interrogées à des fins de recherche non interventionnelle par des requêtes dans les systèmes d'informations de chaque groupement hospitalier (145). Depuis sa création, près de 120 projets de recherche multicentrique ont été soumis à l'avis du Comité Scientifique et Ethique (CSE) de l'EDS parmi lesquels des projets de développement de modèles prédictifs d'aide au dépistage et à la prise de décision médicale notamment en cancérologie (145). De tels ensembles de données peuvent bien entendu également être interrogés afin de permettre la réalisation d'analyses Big Data pouvant cibler des données de patients AC ou de pathologies proches afin d'aider à la compréhension de ces maladies et la compréhension des trajectoires de soins des patients atteints. La prise en charge des AC se heurtant à des écueils diagnostiques importants, une meilleure compréhension des trajectoires patients en AC

par l'interrogation des données médico-administratives notamment pourrait ainsi aider à la proposition de solutions permettant de limiter les retards au diagnostic (39).

Plus largement, la collecte et l'exploitation de données massives issues de dispositifs de plus en plus nombreux et différents devront amener à **une réflexion multimodale en IA** (146). L'apprentissage multimodal vise à construire des modèles qui peuvent traiter et relier des informations provenant de multiples sources et modalités différentes, afin d'en tirer une synthèse. Une telle approche permettrait à la machine de raisonner de manière toujours plus similaire à l'homme. En effet, contrairement à la plupart des modèles IA actuels qui sont monomodaux, l'être humain représente un « système multimodal » qui comprend notamment la signification d'images, textes, sons, pris dans leur contexte, par exemple : la juxtaposition d'un texte mentionnant "voici combien de personnes t'aiment" et d'une image d'un désert aride, n'ont pas de signification particulière pour la machine, tandis que l'être humain reconnaît que ces éléments prennent des connotations potentiellement blessantes lorsqu'ils sont associés. L'apprentissage multimodal consolide ainsi une série de données hétérogènes et déconnectées, provenant de divers capteurs/sources et entrées de données en un seul modèle. De ce fait, les modèles multimodaux sont capables de générer des inférences plus solides, ou même de nouvelles idées, contrairement aux systèmes monomodaux conventionnels (147). Si les systèmes capables de faire de la déduction multimodale restent encore peu nombreux, des progrès importants ont été réalisés ces dernières années en particulier dans le domaine de la réponse aux questions visuelles (VQA) (148), une tâche de vision par ordinateur dans laquelle un système reçoit une question textuelle sur une image et doit en déduire la réponse. Dans le domaine médical, les progrès attendus dans l'ensemble des tâches possibles en apprentissage multimodal pourraient permettre à l'avenir le développement par exemple de systèmes à intelligence émotionnelle et sociale (robots d'interaction avec les patients, agents virtuels assistants) (149).

Promesses et désillusions liées à l'utilisation des méthodes d'apprentissage automatique

Les attentes autour de l'IA, en particulier en médecine, se doivent être **réalistes** et les modèles doivent s'inscrire dans une logique de **validation minutieuse** et **réglementée**.

L'utilisation d'approches d'apprentissage automatique sur des **échantillons de faibles dimensions** n'a, à priori, qu'un intérêt relatif comparé aux approches plus traditionnelles en apprentissage statistique, comme le révèle l'étude d'Austin et al où les performances de prédiction relatives de 5 méthodes statistiques et d'apprentissage automatique courantes ont été comparées (128). Suivant Austin et al, « *Le terme "apprentissage statistique" se réfère à l'utilisation de modèles paramétriques pour la prédiction. Nous utilisons le terme "apprentissage automatique" pour décrire l'utilisation d'algorithmes pour la prédiction. Ainsi, les arbres décisionnels, les forêts aléatoires et les modèles en boosting sont des exemples de méthodes d'apprentissage automatique, tandis que les modèles de régression multivariée sont des exemples de méthodes d'apprentissage statistique (128)* ». Cette étude confirme que les méthodes classiques d'apprentissage statistique donnent de bons résultats dans des contextes de faible dimension. Nos résultats obtenus pour la prédiction du pronostic chez les patients atteints d'amylose cardiaque sont tout à fait cohérents avec cette description. Malgré le potentiel des approches de machine learning de type forêts aléatoires à identifier des relations et interactions complexes, les résultats obtenus par modèle de Cox à risques proportionnels permettaient en effet d'obtenir la meilleure performance prédictive.

Malgré des succès précoces et une existence relativement courte, **le domaine de l'IA a déjà connu d'importants cycles de désillusion**, ayant comme caractéristiques communes la combinaison d'attentes très élevées et l'incapacité à fournir les résultats escomptés. Depuis le milieu des années 1990, l'IA a connu un regain d'intérêt, lié principalement à l'augmentation croissante des ressources de calcul et le développement concomitant d'algorithmes d'IA de plus en plus performants pour l'aide à la décision dans de nombreux secteurs, comme la finance, l'assurance ou les transports. Le domaine médical partage cet enthousiasme, comme en témoignent le nombre en constante augmentation des publications de projets basés sur l'IA dans les grandes revues médicales, attirant souvent l'attention des médias. Toutefois, cet intérêt accru s'accompagne du risque d'une nouvelle vague d'attentes exagérées et d'un nouveau retour de bâton potentiel si la technologie ne

donne pas les résultats escomptés. Ce décalage entre attentes et résultats tire sa source notamment d'un manque général de connaissance des besoins des algorithmes d'IA pour une mise en œuvre réussie, comparativement à l'infrastructure informatique et la qualité des données réellement disponibles (structurées ou non) dans la majorité des établissements médicaux (150). Le potentiel de l'IA pour transformer les soins médicaux est clair et représente une réelle promesse pour l'avenir. Cependant, la mise en œuvre naïve de ces algorithmes sans **validation minutieuse** peut également nuire aux patients ; il est donc fondamental que les algorithmes basés sur l'IA soient évalués de la même manière que les autres algorithmes ou scores prédictifs, à travers une validation interne et externe et à l'aide de paramètres de performance classiques en épidémiologie clinique (151).

Équité et interprétabilité des modèles

Le développement de modèles d'IA en médecine doit s'engager à être **équitable**. Le choix et la qualité des ensembles de données sur lesquels les modèles sont développés et validés sont essentiels pour garantir l'utilisation éthique des algorithmes prédictifs. Des ensembles de données d'entraînement peu représentatifs peuvent introduire des **biais** dans les algorithmes entraînés, lorsque les sources de données elles-mêmes ne reflètent pas la véritable épidémiologie au sein d'une population donnée, ou ne représentent pas suffisamment de membres d'une population donnée, notamment en lien avec des caractéristiques sociales, démographiques, économiques et/ou ethniques. L'utilisation d'algorithmes formés sur de tels ensembles de données expose au risque d'exacerber les disparités et inégalités de santé (152).

Enfin, les modèles d'IA en médecine doivent garantir **l'interprétabilité** des résultats produits. De nombreuses méthodes d'apprentissage automatique produisent des résultats dits en "boîte noire" qui ont été et sont toujours légitimement mal acceptés par la communauté médicale lorsque les éléments spécifiques ayant influencé les prédictions ne sont pas connus ou peu clairs. Au-delà de l'obtention de la plus grande précision prédictive possible, l'importance des enjeux liés aux prises de décision thérapeutiques et de suivi en médecine impliquent nécessairement de **pouvoir comprendre et expliquer** aux patients les raisons des choix effectués, et encore davantage lorsque le pronostic vital est en jeu.

L'utilisation d'algorithmes **transparents** est un moyen de rendre l'utilisation de l'apprentissage automatique plus acceptable pour les médecins (150). Par conséquent, pour que le développement des modèles d'IA en médecine soit éthique, les développeurs d'algorithmes de prédiction doivent intégrer à leur approche des efforts de communication pour leurs utilisateurs finaux (les médecins) concernant la logique générale sous-tendant les prédictions fournies. Dans le cas de décisions médicales entièrement automatisées, le niveau de risque et d'interprétabilité des résultats associé à la procédure devraient idéalement être fournies aux médecins et patients pour guider leurs choix.

Ainsi, il est possible d'espérer que, dans un avenir proche, l'utilisation de l'apprentissage automatique en médecine deviendra aussi courante que l'utilisation des méthodes plus conventionnelles dites probabilistes aujourd'hui, en considérant une complémentarité des approches et en gardant à l'esprit les avantages et limites de celles-ci. Un élément important pour les chercheurs et cliniciens sera d'être en mesure **d'identifier les situations où les méthodes d'apprentissage automatique sont les plus susceptibles d'être utiles**, incluant notamment les cas de figure où des relations non linéaires entre facteurs, des sous-groupes spécifiques ou des combinaisons rares de facteurs de risque doivent être pris en compte. Il est important de reconnaître les limites actuelles de l'IA afin de générer des attentes réalistes et des cas d'utilisation appropriés, l'IA ne constituant pas une solution magique adaptée à toutes les situations et à toutes les questions de recherche. Sous ces conditions, la « révolution » actuelle de l'IA présente des opportunités passionnantes qui pourront avoir un effet profond, positif et durable en médecine (150).

Conclusion

En mettant en œuvre des approches statistiques et d'apprentissage automatique, ce travail de thèse a permis d'améliorer la connaissance des présentations phénotypiques de l'amylose cardiaque, et de développer de nouveaux outils d'aide au diagnostic et pronostic à destination des professionnels de santé. Les travaux issus de la thèse ont en outre permis de montrer la complémentarité existante entre approches d'apprentissage automatique et d'apprentissage statistique plus conventionnel, dont l'utilisation conjointe tenant compte des spécificités de chaque approche pourrait permettre à l'avenir de proposer des outils prédictifs plus performants et conservant une bonne interprétabilité pour la pratique clinique.

CHAPITRE 8

Références

1. A. J, JP F. Amyloses. EMC – Hématologie. 2004;1(2):46-58.
2. Bodez D, Galat A, Guellich A, JF. D, al. Les amyloses cardiaques : les reconnaître et les prendre en charge. Presse Médicale. 2016;45(10):845-55.
3. Magy-Bertrand N. Actualités sur les amyloses. Rev Médecine Interne. 2016;37(8):529-35.
4. Jaccard A, Desport E, D. M, Bridoux F. Amylose AL. Rev Médecine Interne. 2015;36(1):89-97.
5. Eicher JC, S. A, Damy T. L'amylose cardiaque à transthyrétine. Rev Médecine Interne. 2020;41(10):673-83.
6. FL. R, JL B. Transthyretin (TTR) cardiac amyloidosis. Circulation. 2012;126(10):1286-300.
7. Vionnet J, Pascual M, Kuntzer T, P. Y, al. Amuloïdose héréditaire à transthyrétine. Rev Med Suisse. 2016;12:1334-40.
8. Arvidsson S, Pilebro B, Westermark P, P. L, al. Amyloid cardiomyopathy in hereditary transthyretin V30M amyloidosis – impact of sex and amyloid fibril composition. PLoS One. 2015;10(11):0143456.
9. Hugelshofer S, R. N 'koulou, Monney P. Amyloïdose cardiaque : une maladie rare ? RMS, 2019. 15(652):1054-9.
10. Dorbala S, S. C, Falk RH. Hox to image cardiac amyloidosis: A practical approach. JACC Cardiovasc Imaging. 2020;13(6):1368-83.
11. Kircher M, Ihne S, Brumberg J, C. M, al. Detection of cardiac amyloidosis with 18 F-Florbetaben-PET/CT in comparison to echocardiography, cardiac MRI and DPD-scintigraphy. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2019;46(7):1407-16.
12. Galat A, Der Gucht AV, Guellich A, D. B, al. Early Phase 99 Tc-HMDP Scintigraphy for the Diagnosis and Typing of Cardiac Amyloidosis. JACC Cardiovasc Imaging. 2017;10(5):601-3.
13. Castano A, Haq M, Narotsky DL, J. G, al. Multicenter study of planar technetium 99m pyrophosphate cardiac imaging: predicting survival for patients with ATTR cardiac amyloidosis. JAMA Cardiol. 2016;1(8):880-9.
14. Gillmore JD, Maurer MS, Falk RH, G. M, al. Nonbiopsy diagnosis of cardiac transthyretin amyloidosis. Circulation. 2016;133(24):2404-12.
15. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, RMT. C, al. Noninvasive etiologic diagnosis of cardiac amyloidosis using 99mTc-3,3-diphosphono-1,2-propanodicarboxylic acid scintigraphy. J Am Coll Cardiol. 2005;46(6):1076-84.
16. Damy T, Maurer MS, Rapezzi C, Plante-Bordeneuve V, Karayal ON, Mundayat R, et al. Clinical, ECG and echocardiographic clues to the diagnosis of TTR-related cardiomyopathy. Open Heart. 2016;3(1).
17. Mohty D, Pradel S, Magne J, Fadel B, Boulogne C, Petitalot V, et al. Prevalence and prognostic impact of left-sided valve thickening in systemic light-chain amyloidosis. Clin Res Cardiol. 2016/12/10 éd. mai 2017;106(5):331-40.
18. Seward JB, Casacang-Verzosa G. Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike. J Am Coll Cardiol. 2010;55(17):1769-79.
19. G DB, F P, F M, C Z, R D, G D, et al. The mosaic of the cardiac amyloidosis diagnosis:

- role of imaging in subtypes and stages of the disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2014;15(12):1307-15.
20. Alvarez F, De Boeck B, Glatz K, M. N, al. Cardiac amyloidosis presenting with myocardial ischemia: case report and review article. *J Cardiol Clin Res*. 2016;4(7):1084-8.
 21. Feng D, Syed IS, Martinez M, JK. O, al. Intracardiac thrombosis and anticoagulation therapy in cardiac amyloidosis. *Circulation*. 2009;119(18):2490-7.
 22. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA, Lacy MQ, Burritt MF, Therneau TM, et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol*. 2004/09/15 éd. 15 sept 2004;22(18):3751-7.
 23. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A, A. R, al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systemic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord*. 2018;18:221.
 24. Gertz MA. Immunoglobulin light chain amyloidosis diagnosis and treatment algorithm 2018. *Blood Cancer J*. 2018;8(44).
 25. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV, Larson DR, Plevak MF, Offord D JR, et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med*. 3rd;2006;354(13):1362-9.
 26. Dubrey SW, Cha K, Anderson J, B. C, al. The clinical features of immunoglobulin light-chain (AL) amyloidosis with heart involvement. *QJM*. 1998;91:141-57.
 27. Kelly JJ Jr, Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. *Ann Neurol*. 1979;6(1):1-7.
 28. Bonderman D, G. P, Mascherbauer J. Diagnosis and treatment of cardiac amyloidosis: an interdisciplinary consensus statement. *Wien Klin Wochenschr*. 2020;132:742-61.
 29. Lovat LB, Persey MR, Madhoo S, Pepys MB, Hawkins PN. The liver in systemic amyloidosis: insights from 123I serum amyloid P component scintigraphy in 484 patients. *Gut*. 1 mai 1998;42(5):727-34.
 30. Premkumar M, Rangegowda D, Vyas T, Kulkarni A, Grover S, Mahiwall R, et al. Primary Hepatic Amyloidosis Presenting as Acute-on-Chronic Liver Failure. *ACG Case Rep J* [Internet]. 15 févr 2017 [cité 16 avr 2021];4. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5340654/>
 31. Kumar S, Sengupta RS, Kakkar N, Sharma A, Singh S, Varma S. Skin involvement in primary systemic amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis*. 2013;5(1).
 32. Yanagisawa A, Ueda M, Sueyoshi T, T. O, al. Amyloid deposits derived from transthyretin in the ligamentum flavum as related to lumbar spinal canal stenosis. *Mod Pathol*. 2014;28:201-7.
 33. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A, Donnelly JP, Phelan D, Jaber WA, et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol*. 2018;72(17):2040-50.
 34. Béquignon E, Guellich A, Bartier S, M. R, al. How your ears can tell what is hidden in your heart: wild-type transthyretin amyloidosis as potential cause of sensorineural hearing loss inelderly-AmyloDEAFNESS pilot study. *Amyloid*. 2017;24(2):96-100.
 35. Bartier S, Bodez D, Kharoubi M, A. G, al. Association between hearing loss and hereditary ATTR amyloidosis. *J Protein Fold Disord*. 2019;26(4):234-42.
 36. OMS | À propos des maladies cardiovasculaires [Internet]. WHO. World Health Organization; [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: http://www.who.int/entity/cardiovascular_diseases/about_cvd/fr/index.html

37. Gilstrap LG, Dominici F, Wang Y, MS. E-S, al. Epidemiology of cardiac amyloidosis-associated heart failure hospitalizations among fee-for-service Medicare beneficiaries in the United States. *Circ Heart Fail.* 2019;12(6):005407.
38. Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA. Immunoglobulin Light-Chain Amyloidosis: From Basics to New Developments in Diagnosis, Prognosis and Therapy. *Acta Haematol.* 2016;135(3):172-90.
39. Maurizi N, Rella V, Fumagalli C, I. O, al. Prevalence of cardiac amyloidosis among adult patients referred to tertiary centres with an initial diagnosis of hypertrophic cardiomyopathy. *Int J Cardiol.* 2020;300:191-5.
40. Damy T, Costes B, Hagege AA, Donal E, Eicher JC, Slama M, et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J.* 2016;37(23):1826-34.
41. Husser D, Ueberham L, Jacob J, Heuer D, Riedel-Heller S, Walker J, et al. Prevalence of clinically apparent hypertrophic cardiomyopathy in Germany-An analysis of over 5 million patients. *PloS One.* 2018;13(5):e0196612.
42. Marstrand Peter, Han Larry, Day Sharlene M., Olivotto Iacopo, Ashley Euan A., Michels Michelle, et al. Hypertrophic Cardiomyopathy With Left Ventricular Systolic Dysfunction. *Circulation.* 28 avr 2020;141(17):1371-83.
43. Rosmini S, Biagini E, O'Mahony C, Bulluck H, Ruozi N, Lopes LR, et al. Relationship between aetiology and left ventricular systolic dysfunction in hypertrophic cardiomyopathy. *Heart Br Card Soc.* 15 févr 2017;103(4):300-6.
44. Mohammed SF, Hussain S, Mirzoyev SA, Edwards WD, Maleszewski JJ, Redfield MM. Coronary microvascular rarefaction and myocardial fibrosis in heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation.* 10 févr 2015;131(6):550-9.
45. Ziaeeian B, Fonarow GC. Epidemiology and aetiology of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* juin 2016;13(6):368-78.
46. Cornwell GG, Murdoch WL, Kyle RA, Westermarck P, Pitkänen P. Frequency and distribution of senile cardiovascular amyloid: A clinicopathologic correlation. *Am J Med.* 1 oct 1983;75(4):618-23.
47. Tanskanen M, Peuralinna T, Polvikoski T, Notkola I-L, Sulkava R, Hardy J, et al. Senile systemic amyloidosis affects 25% of the very aged and associates with genetic variation in alpha2-macroglobulin and tau: A population-based autopsy study. *Ann Med.* 1 janv 2008;40(3):232-9.
48. Buerger L, Braunstein H. Senile cardiac amyloidosis. *Am J Med.* 1 mars 1960;28(3):357-67.
49. Hodkinson HM, Pomerance A. The clinical significance of senile cardiac amyloidosis: a prospective clinico-pathological study. *Q J Med.* juill 1977;46(183):381-7.
50. Mohammed SF, Mirzoyev SA, Edwards WD, Dogan A, Grogan DR, Dunlay SM, et al. Left ventricular amyloid deposition in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *JACC Heart Fail.* 2014/04/12 éd. avr 2014;2(2):113-22.
51. Tahir UA, Doros G, Kim JS, Connors LH, Seldin DC, Sam F. Predictors of Mortality in Light Chain Cardiac Amyloidosis with Heart Failure. *Sci Rep.* 12 juin 2019;9(1):8552.
52. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A, Quarta CC, Whelan CJ, Petrie A, et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation.* 2 juill 2019;140(1):16-26.

53. Barrett CD, Dobos K, Liedtke M, Tuzovic M, Haddad F, Kobayashi Y, et al. A Changing Landscape of Mortality for Systemic Light Chain Amyloidosis. *JACC Heart Fail.* nov 2019;7(11):958-66.
54. Maurer MS, Elliott P, Comenzo R, M. S, al. Addressing common questions encountered in the diagnosis and management of cardiac amyloidosis. *Circulation.* 2017;135:1357-77.
55. Treglia G, Glaudemans A, Bertagna F, BPC. H, al. Diagnostic accuracy of bone scintigraphy in the assessment of cardiac transthyretin-related amyloidosis: a bivariate meta-analysis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2018;45(11):1945-55.
56. Poddaturi V, Armstrong DR, Hitchcock MA, WC. R, al. Isolated atrial amyloidosis and the importance of molecular classification. *Proc Bayl Univ Med Cent.* 2013;26(4):387-9.
57. Mallat S. *Sciences des données et apprentissage en grande dimension.* Paris: Fayard; 2018. 80 p.
58. Meyer MA. Healthcare data scientist qualifications, skills, and job focus: a content analysis of job postings. *J Am Med Inf Assoc.* 2019;26(5):383-91.
59. McPadden J, Durant TJS, Bunch DR, A. C, al. Health care and precision medicine research: analysis of a scalable data science platform. *J Med Internet Res.* 2019;21(4):13043.
60. Esposito S, Carputo D, T. C, Tripodi P. Applications and trends of machine learning in genomics and phenomics for next-generation breeding. *Plants Basel.* 2020;9(1):34.
61. Libbrecht MW. Machine learning in genetics and genomics. *Nat Rev Genet.* 2015;16(6):321-32.
62. Authors/Task Force members, Elliott PM, Anastasakis A, Borger MA, Borggrefe M, Cecchi F, et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2014/09/01 éd. 14 oct 2014;35(39):2733-79.
63. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 14 juill 2016;37(27):2129-200.
64. Maurer MS, Bokhari S, Damy T, Dorbala S, Drachman BM, Fontana M, et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circ Heart Fail.* 2019;12(9).
65. 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. *Eur Heart J.* 21 avr 2021;42(16):1554-68.
66. Kumar S. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol.* 2012;30(9):989-95.
67. Grogan M, Scott CG, Kyle RA, S. Z, al. Natural history of wild-type transthyretin cardiac amyloidosis and risk stratification using a novel staging system. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1014-20.
68. Gillmore JD, Damy T, Fontana M, M. H, al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J.* 2018;39(30):2799-806.
69. Accueil [Internet]. [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <http://reseau-amylose-chu-mondor.org/index.php/78-reseau-amylose-chu-henri-mondor>

70. Rakotomalala R. Pratique de la Régression Logistique. :274.
71. Classification — Machine Learning, Statistiques et Programmation [Internet]. [cité 19 avr 2021]. Disponible sur: http://www.xavierdupre.fr/app/mlstatpy/helpsphinx/c_ml/rn/rn_7_clas2.html
72. Y. S, Y L. Decision tree methods: applications for classification and prediction. *Shanghai Arch Psychiatry*. 2015;27(2):130-5.
73. Quinlan J. Induction of Decision Trees. *Mach Learn*. 1986;1:81-106.
74. Stiglic G, Kocbek S, I. P, Kokol P. Comprehensive decision tree models in bioinformatics. *PLoS One*. 2012;7(3):33812.
75. What is the difference between Bagging and Boosting? ★ Quantdare [Internet]. Quantdare. 2016 [cité 22 mars 2021]. Disponible sur: <https://quantdare.com/what-is-the-difference-between-bagging-and-boosting/>
76. Feng Z, Xu C, Tao D. Historical Gradient Boosting Machine. :13.
77. Rigatti SJ. Random Forest. *J Insur Med*. 2017;47(1):31-9.
78. Gao S, Mutter S, Casey A, Mäkinen V-P. Numero: a statistical framework to define multivariable subgroups in complex population-based datasets. *Int J Epidemiol*. 1 avr 2019;48(2):369-74.
79. Charrad M, Ghazzali N, Boiteau V, Niknafs A. NbClust: An R Package for Determining the Relevant Number of Clusters in a Data Set. *J Stat Softw*. 2014;61:1-36.
80. Mäkinen V-P, Tynkkynen T, Soininen P, Peltola T, Kangas AJ, Forsblom C, et al. Metabolic diversity of progressive kidney disease in 325 patients with type 1 diabetes (the FinnDiane Study). *J Proteome Res*. 2 mars 2012;11(3):1782-90.
81. Ernande L, Audureau E, Jellis CL, Bergerot C, Henegar C, Sawaki D, et al. Clinical Implications of Echocardiographic Phenotypes of Patients With Diabetes Mellitus. *J Am Coll Cardiol*. 3 oct 2017;70(14):1704-16.
82. Rashidi H, Tran N, Betts E, Howell L, Green R. Artificial Intelligence and Machine Learning in Pathology: The Present Landscape of Supervised Methods. *Acad Pathol*. 3 sept 2019;6:237428951987308.
83. Shah SJ, Katz DH, Selvaraj S, Burke MA, Yancy CW, Gheorghide M, et al. Phenomapping for novel classification of heart failure with preserved ejection fraction. *Circulation*. 2014/11/16 éd. 20 janv 2015;131(3):269-79.
84. Damy T, Jaccard A, Guellich A, Lavergne D, Galat A, Deux JF, et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid*. 2016;23(3):194-202.
85. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail*. 2019;7(8):709-16.
86. Donnelly JP, Hanna M, Sperry BW, Seitz WH Jr. Carpal Tunnel Syndrome: A Potential Early, Red-Flag Sign of Amyloidosis. *J Hand Surg Am*. 2019;44(10):868-76.
87. Volzke H, Schmidt CO, Baumeister SE, Ittermann T, Fung G, Krafczyk-Korth J, et al. Personalized cardiovascular medicine: concepts and methodological considerations. *Nat Rev Cardiol*. 2013/03/27 éd. juin 2013;10(6):308-16.
88. Chavent M, Kuentz-Simonet V, Labenne A, Saracco J. Multivariate Analysis of Mixed Data: The R Package PCAmixdata. *ArXiv14114911 Stat [Internet]*. 8 déc 2017 [cité 1 avr 2021]; Disponible sur: <http://arxiv.org/abs/1411.4911>
89. van de Velden M, IDA Markos A. Distance-based clustering of mixed data. *WIREs*

Comput Stat. 2018;

90. Kohonen T, Somervuo P. How to make large self-organizing maps for nonvectorial data. *Neural Netw.* 2002/11/06 éd. oct 2002;15(8-9):945-52.
91. Fraley C, Raftery AE. Model-based clustering, discriminant analysis, and density estimation. *J Am Stat Assoc.* 2002;97(458):611-31.
92. Gertz M, Adams D, Ando Y, Beirao JM, Bokhari S, Coelho T, et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC Fam Pr.* 2020;21(1).
93. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Butler J. Cardiovascular Aging and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019/08/10 éd. 13 août 2019;74(6):804-13.
94. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G, Haro-Del Moral FJ, Cobo-Marcos M, Robles C, et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J.* 2015;36(38):2585-94.
95. Akinboboye O, Shah K, Warner AL, Damy T, Taylor HA, Gollob J, et al. DISCOVERY: prevalence of transthyretin (TTR) mutations in a US-centric patient population suspected of having cardiac amyloidosis. *Amyloid.* 2020/05/28 éd. 26 mai 2020;1-8.
96. Damy T, Kristen AV, Suhr OB, Maurer MS, Plante-Bordeneuve V, Yu CR, et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J [Internet].* 2019/04/03 éd. 1 avr 2019; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30938420>
97. Ishwaran H, Kogalur UB. Consistency of Random Survival Forests. *Stat Probab Lett.* 2010;80:1056-64.
98. Strobl C, Boulesteix AL, Kneib T, Augustin T, Zeileis A. Conditional variable importance for random forests. *BMC Bioinformatics.* 2008;9(307).
99. Kelly JW. Mechanisms of amyloidogenesis. *Nat Struct Biol.* 2000/10/04 éd. oct 2000;7(10):824-6.
100. McCausland KL, White MK, Guthrie SD, Quock T, Finkel M, Lousada I, et al. Light Chain (AL) Amyloidosis: The Journey to Diagnosis. *The Patient.* avr 2018;11(2):207-16.
101. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med.* 2003;349(6):583-96.
102. Buxbaum JN, Tagoe CE. The genetics of the amyloidoses. *Annu Rev Med.* 2000;51:543-69.
103. Palladini G, Barassi A, Klersy C, Pacciolla R, Milani P, Sarais G, et al. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood.* 2010;116(18):3426-30.
104. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastritis E, Gillmore JD, Dimopoulos MA, Lane T, et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood.* 2013;121(17):3420-7.
105. Palladini G. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood.* 2015;126(5):612-5.
106. Arabameri A. Novel ensembles of COPRAS multi-criteria decision-making with logistic regression, boosted regression tree, and random forest for spatial prediction of gully erosion susceptibility. *Sci Total Env.* 2019;688:903-16.

107. Cava W. Interpretation of machine learning predictions for patient outcomes in electronic health records. *AMIA Annu Symp Proc.* 2019;572-81.
108. Lai H. Predictive models for diabetes mellitus using machine learning techniques. *BMC Endocr Disord.* 2019;19(1):101.
109. <https://www.ucl.ac.uk/amyloidosis/national-amyloidosis-centre>.
110. Schmid FA. Prognostic value of long-term blood pressure changes in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(7):837-42.
111. González-Duarte A, Barroso F, Mundayat R, Shapiro B. Blood pressure and orthostatic hypotension as measures of autonomic dysfunction in patients from the transthyretin amyloidosis outcomes survey (THAOS). *Auton Neurosci.* 2019;222:102590.
112. Lemos JA. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA.* 2010;304(22):2503-12.
113. Miller WL, Wright RS, McGregor CG, Dispenzieri A, McConnell JP, Burritt MF, et al. Troponin levels in patients with amyloid cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation. *Am J Cardiol.* 2001;88(7):813-5.
114. Grogan M. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(10):1014-20.
115. Apple FS. Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem.* 2004;50(12):2279-85.
116. DeFilippi CR. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis.* 2005;46(1):35-44.
117. Manzano-Fernandez S. Impact of kidney dysfunction on plasma and urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Congest Heart Fail.* 2010;16(5):214-20.
118. Takemura G, Takatsu Y, Doyama K, Itoh H, Saito Y, Koshiji M, et al. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(4):754-65.
119. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology.* 1993;132(5):1961-70.
120. Gardner RS. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J.* 2003;24(19):1735-43.
121. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 2001;38(4):263-355.
122. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care.* 1998;21(5):732-7.
123. Rantala AO. Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med.* 2000;248(3):230-8.
124. Lee DH. Gamma-glutamyltransferase and diabetes—a 4 year follow-up study. *Diabetologia.* 2003;46(3):359-64.
125. Lee DH. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. *Eur Heart J.* 2006;27(18):2170-6.
126. Dhingra R. Serum gamma-glutamyl transferase and risk of heart failure in the

- community. *Arter Thromb Vasc Biol.* 2010;30(9):1855-60.
127. Poelzl G. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2009;2(4):294-302.
128. Austin PC, Harrell FE Jr, Steyerberg EW. Predictive performance of machine and statistical learning methods: Impact of data-generating processes on external validity. 2021.
129. Kastritis E, Papassotiriou I, Terpos E, Roussou M, Gavriatopoulou M, Komitopoulou A, et al. Clinical and prognostic significance of serum levels of von Willebrand factor and ADAMTS-13 antigens in AL amyloidosis. *Blood.* 21 juill 2016;128(3):405-9.
130. Swiger KJ, Friedman EA, Brittain EL, Tomasek KA, Huang S, Su YR, et al. Plasma hepatocyte growth factor is a novel marker of AL cardiac amyloidosis. *Amyloid.* 1 oct 2016;23(4):242-8.
131. Tanaka K, Essick EE, Doros G, Tanriverdi K, Connors LH, Seldin DC, et al. Circulating Matrix Metalloproteinases and Tissue Inhibitors of Metalloproteinases in Cardiac Amyloidosis. *J Am Heart Assoc Cardiovasc Cerebrovasc Dis [Internet].* 24 avr 2013 [cité 3 mai 2021];2(2). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3647258/>
132. Kempf T, Eden M, Strelau J, Naguib M, Willenbockel C, Tongers J, et al. The transforming growth factor-beta superfamily member growth-differentiation factor-15 protects the heart from ischemia/reperfusion injury. *Circ Res.* 17 févr 2006;98(3):351-60.
133. Kastritis E, Papassotiriou I, Merlini G, Milani P, Terpos E, Basset M, et al. Growth differentiation factor-15 is a new biomarker for survival and renal outcomes in light chain amyloidosis. *Blood.* 5 avr 2018;131(14):1568-75.
134. Martinez-Naharro A, Baksi AJ, Hawkins PN, Fontana M. Diagnostic imaging of cardiac amyloidosis. *Nat Rev Cardiol.* juill 2020;17(7):413-26.
135. Ash S, Shorer E, Ramgobin D, Vo M, Gibbons J, Golamari R, et al. Cardiac amyloidosis- A review of current literature for the practicing physician. *Clin Cardiol.* 17 févr 2021;44(3):322-31.
136. Palladini G, Kastritis E, Maurer MS, Zonder J, Minnema MC, Wechalekar AD, et al. Daratumumab plus CyBORd for patients with newly diagnosed AL amyloidosis: safety run-in results of ANDROMEDA. *Blood.* 2 juill 2020;136(1):71-80.
137. Maurer Mathew S., Grogan Donna R., Judge Daniel P., Mundayat Rajiv, Packman Jeff, Lombardo Ilise, et al. Tafamidis in Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *Circ Heart Fail.* 1 mai 2015;8(3):519-26.
138. Mathew S, Maurer MS, Schwartz JH, B. G, al, Med NEJ. Tafamidis Treatment for Patients with Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. Vol. 379. 2018. 1007–16 p.
139. Judge DP, Heitner SB, Falk RH, Maurer MS, Shah SJ, Witteles RM, et al. Transthyretin Stabilization by AG10 in Symptomatic Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 23 juill 2019;74(3):285-95.
140. Adams D, Gonzalez-Duarte A, O’Riordan WD, Yang C-C, Ueda M, Kristen AV, et al. Patisiran, an RNAi Therapeutic, for Hereditary Transthyretin Amyloidosis. *N Engl J Med [Internet].* 4 juill 2018 [cité 3 mai 2021]; Disponible sur: <https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1716153>
141. Solomon Scott D., Adams David, Kristen Arnt, Grogan Martha, González-Duarte Alejandra, Maurer Mathew S., et al. Effects of Patisiran, an RNA Interference Therapeutic, on Cardiac Parameters in Patients With Hereditary Transthyretin-Mediated Amyloidosis. *Circulation.* 22 janv 2019;139(4):431-43.

142. Martini N, Aimo A, Barison A, Della Latta D, Vergaro G, Aquaro GD, et al. Deep learning to diagnose cardiac amyloidosis from cardiovascular magnetic resonance. *J Cardiovasc Magn Reson.* 7 déc 2020;22(1):84.
143. Zhang Jeffrey, Gajjala Sravani, Agrawal Pulkit, Tison Geoffrey H., Hallock Laura A., Beussink-Nelson Lauren, et al. Fully Automated Echocardiogram Interpretation in Clinical Practice. *Circulation.* 16 oct 2018;138(16):1623-35.
144. Qu'est-ce que l'Entrepôt de Données de Santé (EDS) ? [Internet]. Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation de l'AP-HP. 2016 [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <http://recherche.aphp.fr/eds/definition/>
145. L'AP-HP met en place un entrepôt de données de santé pour faciliter la recherche [Internet]. [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://www.ticsante.com/story/3191/l-ap-hp-met-en-place-un-entrepot-de-donnees-de-sante-pour-faciliter-la-recherche.html>
146. Facebook S on, Twitter S on, LinkedIn S on. The immense potential and challenges of multimodal AI [Internet]. *VentureBeat.* 2020 [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://venturebeat.com/2020/12/30/multimodal-systems-hold-immense-promise-once-they-overcome-technical-challenges/>
147. Krim M. L'apprentissage multimodal fait entrer l'IA dans une nouvelle ère - [Internet]. 2019 [cité 4 mai 2021]. Disponible sur: <https://itsocial.fr/enjeux-it/enjeux-innovation/intelligence-artificielle/lapprentissage-multimodal-entrer-lia-nouvelle-ere/>
148. Ilievski I, Feng J. Multimodal Learning and Reasoning for Visual Question Answering. :12.
149. Tavabi L. Multimodal Machine Learning for Interactive Mental Health Therapy. In: 2019 International Conference on Multimodal Interaction [Internet]. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 2019 [cité 4 mai 2021]. p. 453-6. (ICMI '19). Disponible sur: <https://doi.org/10.1145/3340555.3356095>
150. Manlhiot C. Machine learning for predictive analytics in medicine: real opportunity or overblown hype? *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2018;19(7):727-8.
151. Saria S, Butte A, Sheikh A. Better medicine through machine learning: What's real, and what's artificial? *PLoS Med.* 2018;15(12):1002721.
152. Vayena E, Blasimme A, Cohen IG. Machine learning in medicine: Addressing ethical challenges. *PLoS Med.* 2018;15(11):1002689.

CHAPITRE 9

Annexes

Assessing cardiac amyloidosis subtypes by unsupervised phenotype clustering analysis: implications for diagnosis and risk stratification

Brief title: Cardiac amyloidosis subtypes by unsupervised phenotype clustering.

Louis Bonnefous, PhD (c)^{1,2,3,4}, Mounira Kharoubi, PhD (c)^{2,3,4,5}, Mélanie Bézard, PhD (c)^{2,3,4,5}, Silvia Oghina, MD^{2,3,4,5}, Fabien Le Bras, MD^{2,3,6}, Elsa Poullot, MD^{2,7}, Valérie Molinier-Frenkel, MD, PhD^{2,4,7}, Pascale Fanen, MD, PhD^{2,4,8}, Jean-François Deux, MD, PhD^{2,3,4,9}, Vincent Audard, MD, PhD^{2,3,4,10}, Emmanuel Itti, MD, PhD^{2,3,4,11}, Thibaud Damy, MD, PhD^{2,3,4,5,12*}, Etienne Audureau, MD, PhD^{1,4*,**}

1 AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Public Health Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France

2 AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), French Referral Centre for Cardiac Amyloidosis, Cardiogen Network, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France

3 AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), GRC Amyloid Research Institute, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France

4 Univ Paris Est Creteil, INSERM, IMRB, F-94010 Créteil, France

5 AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Cardiology Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France

6 AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Hematology Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France

7 AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Biology-Pathology Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France,

8 AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Genetics Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France

9 AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Radiology Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France

10 AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Nephrology Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France

11 AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Nuclear Medicine Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France

12 AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Clinical Investigation Center 1430, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France

* These two authors equally contributed to this work.

**Corresponding author.

Data not available due to ethical restrictions: due to the nature of this research, participants of this study did not agree for their data to be shared publicly.

Total word count: 4342

Funding: LB reports a PhD grant from GlaxoSmithKline.

Disclosures: SO received honoraria from Pfizer. TD received research and/or consultant fees from GlaxoSmithKline, Alnylam, Pfizer, Prothena, Ionis, Akcea and Janssen. EA reports consultant fees from GBT and Hemanext. The remaining authors have nothing to disclose.

Address for correspondence

Pr Audureau Etienne,
Service de Santé Publique, Hôpital Henri Mondor
1 rue Gustave Eiffel, 94000 Créteil, France
Tel: +33(0)1.49.81.36.64
Fax: +33(0)1.49.81.36.97
etienne.audureau@aphp.fr

Acknowledgments

The authors thank all patients and investigators at Mondor Amyloidosis Network, Henri Mondor University Hospital, for their important contributions to this study. We thank Laura Smales for editing the manuscript.

Abstract

Background

Cardiac amyloidosis (CA) is a set of amyloid diseases with usually predominant cardiac symptoms, including light-chain amyloidosis (AL), hereditary variant transthyretin amyloidosis (ATTRv) and wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt). CA are characterized by high heterogeneity in phenotypes leading to diagnosis delay and worsened outcomes.

Objectives We used clustering analysis to identify typical clinical profiles in a large population of patients with suspected CA.

Methods

Data were collected from the French Referral Center for Cardiac Amyloidosis database (Hôpital Henri Mondor, Créteil), including 1394 patients with suspected CA between 2010 and 2018: 345 (25%) had a diagnosis of AL, 263 (19%) ATTRv, 402 (29%) ATTRwt and 384 (28%) no amyloidosis. Based on comprehensive clinico-biological phenotyping, unsupervised clustering analyses were performed by artificial neural network based self-organizing maps (SOMs) to identify patient profiles (clusters) with similar characteristics, independent of the final diagnosis and prognosis.

Results

Mean \pm standard deviation age and left ventricular ejection fraction were 72 ± 13 years and $52\%\pm 13$. We identified seven clusters of patients with contrasting profiles and prognosis. AL patients were distinctively located within a typical cluster; ATTRv patients were distributed across four clusters with varying clinical presentations, one of which overlapping with patients without amyloidosis; interestingly, ATTRwt patients spread across three distinct clusters with contrasted risk factors, biological profiles and prognosis.

Conclusions

Clustering analysis identified seven clinical profiles with varying characteristics, prognosis and associations with diagnosis. Especially in patients with ATTRwt, these results suggest key areas to improve amyloidosis diagnosis and stratify prognosis depending on associated risk factors.

Keywords

Cardiac amyloidosis – Clustering - Phenotype - Diagnosis - Prognosis

Condensed abstract

Cardiac amyloidosis (CA) is characterized by high heterogeneity in phenotypes leading to diagnosis delay and worsened outcomes. Using clustering analysis by self-organizing maps in 1394 patients with suspected CA, we identified seven typical clinico-biological presentations. AL patients were distinctively located within a typical cluster; ATTRv patients were distributed across four clusters with varying clinical presentations, one of which overlapping with patients without amyloidosis; ATTRwt patients spread across three distinct clusters with contrasted risk factors, biological profiles and prognosis. Especially in patients with ATTRwt, these results suggest key areas to improve amyloidosis diagnosis and stratify prognosis depending on associated risk factors.

Abbreviations

AL: light-chain amyloidosis

ATTRv: hereditary variant transthyretin amyloidosis

ATTRwt: wild-type transthyretin amyloidosis

CA: cardiac amyloidosis

SOMs: self-organizing maps

Introduction

Amyloidosis is a set of diseases caused by abnormal protein folding that generates insoluble fibrils within the extracellular matrix of tissues and organs(1). In total, 36 responsible proteins have been identified, but the most common types of amyloidosis are due to transthyretin (ATTR) or light chains of immunoglobulin (AL)(2). ATTR has two distinct forms: wild-type (ATTRwt) (also known as senile systemic amyloidosis) and hereditary (ATTRv). More than 100 pathogenic mutations in the *TTR* gene have been identified(3).

These three most common types of amyloidosis feature predominant heart manifestations, so they are part of the cardiac amyloidosis (CA) family. Patients typically display a phenotype of hypertrophic cardiomyopathy (HCM), associated with heart failure (HF) and poor prognosis(4). CA shares the same cardiac symptoms (dyspnea, atrial fibrillation) as other cardiac diseases, such as hypertensive heart disease (HHD) or heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF)(5-7). However, CA patients also frequently present various other symptoms or “red flags” (8), which reflect the pathophysiology of the disease(8,9). Such extracardiac manifestations may notably include neurologic (i.e., peripheral neuropathy(10)), tegumentary (i.e., carpal tunnel syndrome, narrow lumbar canal, underlying Dupuytren syndrome(11,12)) and otorhinolaryngologic (hearing loss(13,14)) symptoms as well as skin or mucosal impairment (macroglossia, periorbital bruises, cutaneous purpura (15)).

Because of the heterogeneity of CA clinical expression and potential overlap with other cardiac conditions, the diagnosis of CA remains challenging and currently relies on a complex combination of clinical, biological and imaging examinations(9). Lack of awareness of such heterogeneity by clinicians may expose patients to under-, mis- or late diagnosis resulting in delayed appropriate management and aggravated outcome(16). We need to improve our

knowledge of the varying phenotypes of CA to better characterize them and help cardiologists identify less frequent presentations warranting thorough clinical and paraclinical examinations.

Clustering techniques based on machine learning algorithms and following an unsupervised (without *a priori* hypotheses) approach can reveal hidden commonalities or key differences and could help disentangle the CA heterogeneous clinical expressions(17).

The aim of this study was to identify and characterize clinical profiles within a mixed controls–CA population by using clustering analysis and to secondarily investigate the association of profiles with established CA diagnoses and their prognostic value for mortality.

Methods

Study population

Data were collected from the Referral Center for Cardiac Amyloidosis database, a cohort study of prospectively enrolled adult patients referred for suspected CA to the Henri Mondor University Hospital, Créteil, France. For the present analysis, the study population included all patients enrolled from 2010 to 2018 and for whom a definite diagnosis of CA was established (ATTRv/ATTRwt/AL) or discarded (controls).

The study was conducted according to the Declaration of Helsinki. Informed consent was collected from all patients before inclusion. The study was approved by the local ethics committee of Henri Mondor hospital and the French Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés; authorization no. 1431858).

Diagnostic criteria

Diagnosis of CA was considered when interventricular septum thickness measured by echocardiography was 12 mm (without another known cause) and/or cardiac MRI showed diffuse late gadolinium enhancement and/or 99m Tc-bisphosphonate scintigraphy showed strong tracer uptake by the heart.

The types of amyloidosis had the following definitions. AL was diagnosed on the basis of high monoclonal light-chain levels in serum and/or urine and an extracardiac or endomyocardial biopsy showing both Congo red staining and labeling with specific anti-k or anti-light-chain antibodies. ATTR was diagnosed on the basis of cardiac fixation on bone scintigraphy without gammopathy. With the presence of gammopathy, a biopsy was performed (extracardiac and/or

cardiac) with Congo red staining and anti-TTR antibody labelling without anti-light-chain antibody staining. Patients with ATTR underwent genetic analysis of the *TTR* gene to discriminate those with ATTRv (presence of a pathogenic mutation) and ATTRwt (no mutation).

Data collection

Baseline data were collected during routine clinical practice from an examination recommended for patients with suspected CA(9) and included demographic, clinical, biological, genetic and imaging findings measured at the time of enrolment in the study, considering the latest examinations/data available up to 6 months after the initial referral. For the present analysis, 24 features currently considered relevant for CA characterization were considered for the clustering analysis: demographics (age, sex), physical examination (body mass index [BMI]), New York Heart Association [NYHA] class, systolic blood pressure [SBP]), cardiovascular [CV] risk factors (hypertension, diabetes and dyslipidaemia), (para)clinical parameters commonly associated with amyloidosis (underlying gammopathy, myeloma and Waldenstrom pathology (18), hearing loss(13), soft tissue deposition(11), peripheral neuropathy(10), skin/mucosal impairment(15), cardiac fixation on bone scintigraphy), biological parameters (N-terminal-pro-hormone B-type natriuretic protein [NTproBNP] and troponin measures(19), anemia and creatinine clearance), electrocardiography parameters (microvoltage and arrhythmia), and echocardiography parameters (heart rate, left ventricular ejection fraction [LVEF], global LV strain(19) and interventricular septum thickness [IST]); detailed definition criteria are given in **Supplemental Methods**.

Statistical analyses

The main part of the analysis sought to identify novel specific patient profiles to improve the characterization of CA by applying unsupervised (without *a priori* CA diagnosis) clustering analysis based on the 24 patient characteristics previously detailed, independent of the final diagnosis. Clustering analysis relied on building self-organizing maps (SOMs), a nonparametric approach based on Kohonen's neural networks allowing to convert multidimensional datasets with large numbers of variables into simplified grids displayed as 2-D maps(20).

In a nutshell, SOM algorithms assign each individual a specific area on the map based on their characteristics, placing similar individuals in close proximity and distinct ones in remote locations, thus allowing to draw visual comparisons of unique or overlapping patient characteristics and disease subtypes. The SOMs were constructed by applying the approach developed within the *Numero* package framework for the R statistical platform(21), by 1) building the SOMs with statistical verification of the robustness of the contrasts observed by permutation tests and 2) determining suitable groupings based on the direct visualization of data patterns and key characteristics of the dataset. A sensitivity analysis was conducted to check the robustness of the main findings obtained by SOMs, by following a model-based clustering approach with the *mclust* R package(22).

For illustrative purposes, Gabriel's biplots were plotted to project the patients along the principal components axes from mixed principal component analysis according to their individual characteristics, colouring patients according to their final diagnosis or cluster and thus allowing for direct visual assessment of the discriminative ability of each subgrouping.

Comparisons of clinical, biological, and cardiological features between groups involved one-way ANOVA or Kruskal-Wallis tests for continuous data and chi-square or Fisher's exact test for categorical data, as appropriate.

Survival analyses were performed to assess the prognostic value of the different subgroups identified on overall survival. Survival curves were plotted by the Kaplan-Meier method, using log-rank tests to assess significance for group comparison.

NTproBNP and troponin levels were log-transformed to account for data skewness. Missing data ranged from 0% for most variables to 55% for ethnic origin. Variables with missing data >30% (i.e., electrocardiography-PR, -QRS, ethnic origin, dysphonia and orthostatic hypotension) were discarded from the clustering analysis and only used as illustrative features, while other variables with missing information were imputed using the k-nearest neighbours (kNN) approach.

Analyses were performed with Stata 15.1 (StataCorp, College Station, TX, USA) for descriptive analyses and between-group comparisons, and R 3.4.3 (R Foundation, Vienna, Austria; *pca2d*, *PCAMix*, *Numero*, *mclust* and *NbClust* packages) for clustering analyses and visualizations.

Results

Comparative analyses according to final amyloidosis diagnosis

We included 1394 patients over the 2010-2018 period: 345 (24.7%) had a diagnosis of AL, 263 (18.9%) ATTRv, 402 (28.8%) ATTRwt, and amyloidosis was excluded for 384 (27.5%) patients.

Table 1 and **Figure 1A** show the main clinical and biological characteristics of the studied population as a whole and by final amyloid diagnosis. Overall, ATTRwt patients were older and more predominantly men, with higher prevalence of soft tissue deposition and hearing loss than other patients; ATTRv patients were frequently of Afro-Caribbean or Portuguese origin and frequently presented peripheral neuropathy or soft tissue deposition; AL patients more frequently presented cutaneous and mucosal impairment, dysphonia, and orthostatic and had the most impaired NYHA class and highest NTproBNP/troponin levels. Patients without amyloidosis had a high prevalence of CV risk factors (diabetes, dyslipidemia, hypertension).

Clustering analysis

Figure 2 shows the clustering analysis with the SOM methodology, displaying polarized distributions of patient characteristics across the maps, as evidenced by the contrasting colourings from blue (lowest values) to red (highest values). From these results, seven clusters of patients with homogenous phenotypes were built. Cluster boundaries are shown at the top left of **Figure 2** and as solid black lines across the maps, with detailed characteristics presented in **Table 2**, **Supplemental Table 2** and **Figure 1B**. A summary of the typical characteristics of these seven clusters is in **Table 3**, and a chord diagram in **Figure 3** illustrates the relations between the clinical phenotypes identified by clustering analysis and the CA final diagnosis.

Cluster 1 (N=263, 19%) is located in the upper left area of the maps and included a high proportion of AL patients characterized by impaired CV parameters (highest values of NTproBNP and troponin and NYHA class and lowest LVEF and strain values) and the highest proportions with underlying gammopathy, microvoltage and skin/mucosal impairment.

Clusters 2 (N=200, 14%), *3* (N=124, 9%) and *4* (N=250, 18%) included patients from the right part of the maps, who were mostly older males with the highest proportions of cardiac fixation on bone scintigraphy and extra-cardiac signs such as soft tissue deposition and hearing loss as well as the highest interventricular septum thickness. Inner subgroups could be identified based on varying proportions of CV risk factors and diseases (i.e., dyslipidemia, hypertension, arrhythmia).

Cluster 2 had high proportions of risk factors and impaired CV parameters, *Cluster 3* had impaired CV parameters with isolated arrhythmia and low proportions of risk factors, and *Cluster 4* conversely showed high proportions of risk factors but preserved CV parameters. Clusters 2 to 4 were all predominantly ATTRwt patients but also included substantial proportions of ATTRv patients (from 21% to 28%).

Clusters 5 (N=149, 11%), *6* (N=230, 16%) and *7* (N=178, 13%), located in the centre and lower left quadrant of the maps, consisted of mostly patients without amyloidosis, with varying phenotypes and overlaps with CA patients. *Cluster 5*, in the centre of the maps, was characterized by older patients with low proportions of CV risk factors and extra-cardiac signs but high proportion of anemia and to a lesser extent peripheral neuropathy and arrhythmia. Patients with this phenotype mostly did not have amyloidosis but also included a moderate proportion of AL patients (25%). *Cluster 6* included patients in the left area of the maps, comprising mostly younger males, with low proportions of CV risk factors and diseases, preserved cardiac function, but remarkably high proportions of peripheral neuropathy and one quarter with Portuguese origin.

Patients from Cluster 6 mostly did not have amyloidosis but also included a substantial proportion of ATTRv patients with neuropathy (34%). *Cluster 7* comprised patients from the lower left part of the maps, characterized by mostly males about 70 years old with very high proportions of CV risk factors (dyslipidemia, hypertension, diabetes, elevated BMI) but only mildly impaired CV parameters.

Results from the complementary (sensitivity) analysis using model-based clustering identified a seven-cluster solution as the optimal number of clusters, thus confirming the number of clusters found with the SOM approach.

2-D biplot representation (**Figure 4**) illustrates key differences between patients according to their final amyloidosis diagnosis (**Figure 4A**) or cluster by SOMs (**Figure 4B**). As expected, patients diagnosed with AL or from Cluster 1 distinctly projected along variables relating to the typical clinical presentation of the disease (i.e., cutaneous and mucosal impairment, underlying gammopathy, microvoltage). Regarding other diagnoses and clusters, separation of the subgroups was clearer after clustering (Fig. 4B), which accentuated key differences in phenotypes, than by considering the final diagnosis, with non-amyloidosis patients substantially overlapping with ATTRv patients.

Prognostic analyses

Figure 5 shows results from 4-year overall survival analyses according to the final amyloid diagnosis (**Figure 5A**) or clusters from SOMs (**Figure 5B**). The best survival outcomes were for no-amyloidosis patients and Cluster 6 and the worst outcomes were for AL patients and Clusters 1 and 2 patients, with intermediate results for ATTRwt and ATTRv patients and Cluster 3, 4, 5 and 7 patients.

Discussion

To our knowledge, this is the first study using clustering analysis to identify paraclinical presentations depending on phenotypes in a large set of patients with and without amyloidosis. We identified seven distinct clusters with contrasted profiles and prognosis. AL patients were specifically located within a typical cluster; ATTRv patients were distributed across four clusters with varying clinical presentations, one of which overlapping with patients without amyloidosis; remarkably, ATTRwt patients spread across three distinct clusters of older males with contrasted risk factors, biological profiles and prognosis. These results suggest key areas to improve amyloidosis diagnostic skills and stratify patient prognosis, especially within patients with ATTRwt. This issue is of critical importance because the heterogeneity of the disease expression and the lack of early diagnostic tools and knowledge regarding management of amyloidosis can lead to delays in the diagnosis and an aggravation of the prognosis(23). Thus, there is a current need to better characterize the whole spectrum of the disease.

AL patients had a distinct phenotype with poor prognosis

Most AL patients (61%) were in Cluster 1, characterized by severe cardiac amyloidosis with elevated NTproBNP level, clinical signs of heart failure as assessed by higher mean NYHA class, increased LV thickness, low voltage and cardiac involvement on echocardiography, and notably high prevalence of skin/mucosal impairment, peripheral neuropathy and gammopathy.

Accordingly, Cluster 1 had the worse prognosis among the clusters. This finding agrees with the severity of AL disease and its associated poor prognosis, in accordance with previous reports(4).

Of note, AL patients were marginally distributed among other clusters, including within Cluster

5, characterized by older patients with lower NTproBNP level and mostly consisting of patients with no amyloidosis.

ATTRwt patients had heterogenous phenotype and distinct prognosis

Patients with ATTRwt were not found in a single cluster but mostly (89%) spread within three clusters with different prognosis: 29% of all ATTRwt figured in Cluster 2, 20% figured in Cluster 3 and 40% figured in Cluster 4. All three clusters consisted of older males with frequent soft tissue deposition, but Cluster 2 was marked by the highest prevalence of CV risk factors and arrhythmia, with concomitant high cardiac biomarker values and, in turn, the worse prognosis. CV risk factors were also prevalent in Cluster 4, but NTproBNP level was markedly lower, with ultimately better prognosis. These results highlight the heterogeneity of prognosis within patients with ATTRwt amyloidosis and, consequently, the crucial need to assess CV biomarkers and risk factors associated to CA in those patients to inform prognosis and adapt care management.

ATTRwt is under-diagnosed and could represent 13% of heart failure cases in older men (24,25). Age is a major determinant of the risk of cardiovascular disease (26). Main implicated processes include excessive oxidative stress and chronic low-grade inflammation superimposed on the limited cardiac regeneration capacity (26). This situation might explain why patients from Clusters 2 and 4 had a high prevalence of cardiovascular risk factors such as dyslipidemia, hypertension and diabetes. Concerning the severity of the cardiac involvement, Cluster 4 seemed more severe than Cluster 2, with no clear explanation except that Cluster 4 patients were nearly 2 years younger than Cluster 2 and frequently had arrhythmia. Differences in duration of development of the disease might contribute to this discrepancy between the two clusters. In contrast, patients of Cluster 3 with similar mean age as patients from Cluster 2 presented moderately severe cardiac amyloidosis with an intermediate prognosis. These patients had very

few CV risk factors as compared with Cluster 2 patients, which supports the aggravating role that CV risk factors might play and even their potential contribution to the development of ATTRwt amyloidosis(27).

ATTRv patients presented multiple phenotypes

ATTRv patients were widespread across several clusters, including Clusters 6, 4, 2 and 3 representing respectively 30%, 25%, 16% and 13% of ATTRv patients, and showed varying presentations, without a clear emblematic phenotype. This finding is consistent with the previously reported high heterogeneity of the ATTRv phenotype(25), which further highlights how such phenotype heterogeneity may lead to under-diagnosis of ATTRv in real-life settings(8,28). Data currently available indicate an under-diagnosis and reporting of CA pathology, which could represent for ATTR-CA, 8% of hypertrophic cardiomyopathies(25), confirmed in a similar approach in the United States(29). In detail, Cluster 6 had a high proportion of the ATTR V30M mutation (68%) frequently found in patients from Portugal(30). This mutation leads to a mixed phenotype with neuropathy and mild CA. Therefore, in early onset, the disease has mainly a neurologic phenotype and in late onset, a mixed phenotype. Other patients with V30M mutation were in Cluster 2 (30%) and mostly consisted of late-onset patients from European countries other than Portugal(30). The well-described “Afro-American” V122I mutation was spread in Clusters 2, 3, 4, with 30%, 21% and 31% of these patients, respectively.

Patients without amyloidosis

Patients without amyloidosis were mainly found in Cluster 7, which presenting a high prevalence of risk factors, in particular hypertension (91%), leading to increased left ventricular mass and potentially misleading the diagnosis of CA. Of note, patients from this cluster were younger than

ATTRwt patients from Clusters 2 and 4 and did not present soft tissue deposition. Clusters 5 and 6 also mostly consisted of patients without amyloidosis, with Cluster 6 patients being much younger and having milder cardiac involvement than Cluster 5 patients. Prognosis of these clusters was better than other clusters with more amyloidosis patients.

Comparison of prognosis between clusters

Our clustering analysis allowed for identifying distinct prognostic profiles across clusters, with Clusters 1, 2, and 3 having the poorest outcome; Clusters 4, 5 and 7 intermediate outcome; and Cluster 6 the best outcome. The most affected clusters in terms of prognosis were those with the poorest heart condition, revealed by NTproBNP/troponin levels and cardiologic characteristics such as interventricular septum thickness or strain. Median NTproBNP level for Clusters 1 and 2 was 5300 and 5900 ng/L at inclusion, for instance, which was already about three-fold higher than median NTproBNP level for Clusters 4, 5 and 7. In terms of prognosis, we therefore believe that perhaps what matters most is the heart condition rather than the pathology diagnosed.

Strengths and limitations

Among the strengths of our study are the use of a large amyloidosis database gathering detailed phenotype information on patients with a final diagnosis of CA but also patients with suspected CA ultimately excluded from that diagnosis, and the use of advanced statistical unsupervised approaches. Use of such machine learning-based algorithms enabled the identification of distinct paraclinical presentations by providing insightful representations of patient characteristics with blinding to the final diagnosis. In this regard, an interesting aspect of SOMs is the ability to build powerful and user-friendly visualisations of clustering results, allowing to easily capture key similarities and differences but also overlaps between clusters defined, thus highlighting the

complexity of the pathology. Our study has also some limitations, including the monocentric nature of the study design, although relying on an extended reference network with a large variety of patients referred. An interesting future prospect would be to externally validate the key phenotypes identified here in another large prospective cohort.

Conclusions

Using clustering analysis on a large database of patients with and without cardiac amyloidosis, we identified seven key clinical profiles with distinct characteristics, varying associations with amyloidosis diagnosis and contrasted prognosis, thus contributing to refine risk stratification in patients with amyloidosis. Our findings may help further define both typical clinical presentations but also less evocative situations or signs to ultimately improve amyloidosis diagnostic skills of clinicians. Especially in patients with ATTRwt, our results suggest key areas to improve amyloidosis diagnosis and stratify prognosis depending on associated CV risk factors.

Clinical perspectives

- **Competency in Medical Knowledge 1:** Cardiac amyloidosis (CA) is characterized by high heterogeneity in phenotypes leading to diagnosis delay and worsened outcomes.
- **Competency in Medical Knowledge 2:** Using a data-driven clustering analysis by self-organizing maps in 1394 patients with suspected CA, we identified seven typical clinico-biological presentations.
- **Translational Outlook 1:** Because ATTRwt patients spread across three distinct clusters with contrasted risk factors, biological profiles and prognosis, these results suggest key areas to improve amyloidosis diagnosis and stratify prognosis depending on associated risk factors.
- **Translational Outlook 2:** Overlap between patients with amyloidosis, especially ATTRv, and patients ultimately ruled out from a diagnosis of CA highlight the need to further support training of MDs to improve early diagnosis.

References

1. Kelly JW. Mechanisms of amyloidogenesis. *Nat Struct Biol* 2000;7:824-6.
2. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583-96.
3. Buxbaum JN, Tagoe CE. The genetics of the amyloidoses. *Annu Rev Med* 2000;51:543-69.
4. Damy T, Jaccard A, Guellich A et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2016;23:194-202.
5. Seward JB, Casaclang-Verzosa G. Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1769-79.
6. Di Bella G, Pizzino F, Minutoli F et al. The mosaic of the cardiac amyloidosis diagnosis: role of imaging in subtypes and stages of the disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1307-15.
7. Damy T, Maurer MS, Rapezzi C et al. Clinical, ECG and echocardiographic clues to the diagnosis of TTR-related cardiomyopathy. *Open Heart* 2016;3:e000289.
8. Witteles RM, Bokhari S, Damy T et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail* 2019;7:709-716.
9. Authors/Task Force m, Elliott PM, Anastakis A et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733-79.
10. Kelly JJ, Jr., Kyle RA, O'Brien PC, Dyck PJ. The natural history of peripheral neuropathy in primary systemic amyloidosis. *Ann Neurol* 1979;6:1-7.
11. Sperry BW, Reyes BA, Ikram A et al. Tenosynovial and Cardiac Amyloidosis in Patients Undergoing Carpal Tunnel Release. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:2040-2050.
12. Donnelly JP, Hanna M, Sperry BW, Seitz WH, Jr. Carpal Tunnel Syndrome: A Potential Early, Red-Flag Sign of Amyloidosis. *J Hand Surg Am* 2019;44:868-876.
13. Bequignon E, Guellich A, Barthier S et al. How your ears can tell what is hidden in your heart: wild-type transthyretin amyloidosis as potential cause of sensorineural hearing loss in elderly-AmyloDEAFNESS pilot study. *Amyloid* 2017;24:96-100.
14. Bartier S, Bodez D, Kharoubi M et al. Pharyngo-laryngeal involvement in systemic amyloidosis with cardiac involvement: a prospective observational study. *Amyloid* 2019;26:216-224.
15. Kumar S, Sengupta RS, Kakkar N, Sharma A, Singh S, Varma S. Skin involvement in primary systemic amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2013;5:e2013005.
16. Gertz MA, Dispenzieri A. Systemic Amyloidosis Recognition, Prognosis, and Therapy: A Systematic Review. *JAMA* 2020;324:79-89.
17. Volzke H, Schmidt CO, Baumeister SE et al. Personalized cardiovascular medicine: concepts and methodological considerations. *Nat Rev Cardiol* 2013;10:308-16.
18. Kyle RA, Therneau TM, Rajkumar SV et al. Prevalence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. *N Engl J Med* 2006;354:1362-9.
19. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751-7.

20. Kohonen T, Somervuo P. How to make large self-organizing maps for nonvectorial data. *Neural Netw* 2002;15:945-52.
21. Gao S, Mutter S, Casey A, Makinen VP. Numero: a statistical framework to define multivariable subgroups in complex population-based datasets. *Int J Epidemiol* 2018.
22. Fraley C, Raftery AE. Model-based clustering, discriminant analysis, and density estimation. *Journal of the American statistical Association* 2002;97:611-631.
23. Gertz M, Adams D, Ando Y et al. Avoiding misdiagnosis: expert consensus recommendations for the suspicion and diagnosis of transthyretin amyloidosis for the general practitioner. *BMC family practice* 2020;21:198.
24. Mohty D, Pradel S, Magne J et al. Prevalence and prognostic impact of left-sided valve thickening in systemic light-chain amyloidosis. *Clin Res Cardiol* 2017;106:331-340.
25. Damy T, Costes B, Hagege AA et al. Prevalence and clinical phenotype of hereditary transthyretin amyloid cardiomyopathy in patients with increased left ventricular wall thickness. *Eur Heart J* 2016;37:1826-34.
26. Triposkiadis F, Xanthopoulos A, Butler J. Cardiovascular Aging and Heart Failure: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol* 2019;74:804-813.
27. Gonzalez-Lopez E, Gallego-Delgado M, Guzzo-Merello G et al. Wild-type transthyretin amyloidosis as a cause of heart failure with preserved ejection fraction. *Eur Heart J* 2015;36:2585-94.
28. Maurer MS, Bokhari S, Damy T et al. Expert Consensus Recommendations for the Suspicion and Diagnosis of Transthyretin Cardiac Amyloidosis. *Circulation Heart failure* 2019;12:e006075.
29. Akinboboye O, Shah K, Warner AL et al. DISCOVERY: prevalence of transthyretin (TTR) mutations in a US-centric patient population suspected of having cardiac amyloidosis. *Amyloid* 2020:1-8.
30. Damy T, Kristen AV, Suhr OB et al. Transthyretin cardiac amyloidosis in continental Western Europe: an insight through the Transthyretin Amyloidosis Outcomes Survey (THAOS). *Eur Heart J* 2019.

Figure legends

Figure 1. Distribution of patient characteristics by (A) final amyloid status and (B) clusters identified by self-organizing maps (SOMs)

Data are shown as boxplots, with the horizontal line indicates the median, box edges the interquartile range, and whiskers extending to 1.5 times the IQR above and below the box; the dots represent individual patients.

Figure 2. Results from the clustering analysis by SOMs

- Left part: based on expert-driven visual identification of key patterns in the SOMs on the right, close districts were combined to provide seven suitable clusters of patients. Cluster boundaries are delimited by solid black lines.
- Right part: unsupervised analysis by SOMs placed all patients identified as globally similar for clinical and paraclinical parameters in 1 of 66 small groupings (“districts”) throughout the map. The more patients were similar in terms of global phenotyping, the closer they are placed on the map. Each individual map shows the mean values or proportions per district for each characteristic; blue indicates the lowest average values and red the highest, with detailed numbers shown for a selection of representative districts in each SOM.

BMI: body mass index; IST: interventricular septum thickness; LV: left ventricle; LVEF: LV ejection fraction; NYHA: New York Heart Association classification; SBP: systolic blood pressure.

Figure 3. Chord diagram to illustrate the relations between the clinical phenotypes identified by clustering analysis and the cardiac amyloidosis final diagnosis

Figure 4. Biplot representations of patients' main characteristics by final amyloid status (A) and clusters identified by SOM (B)

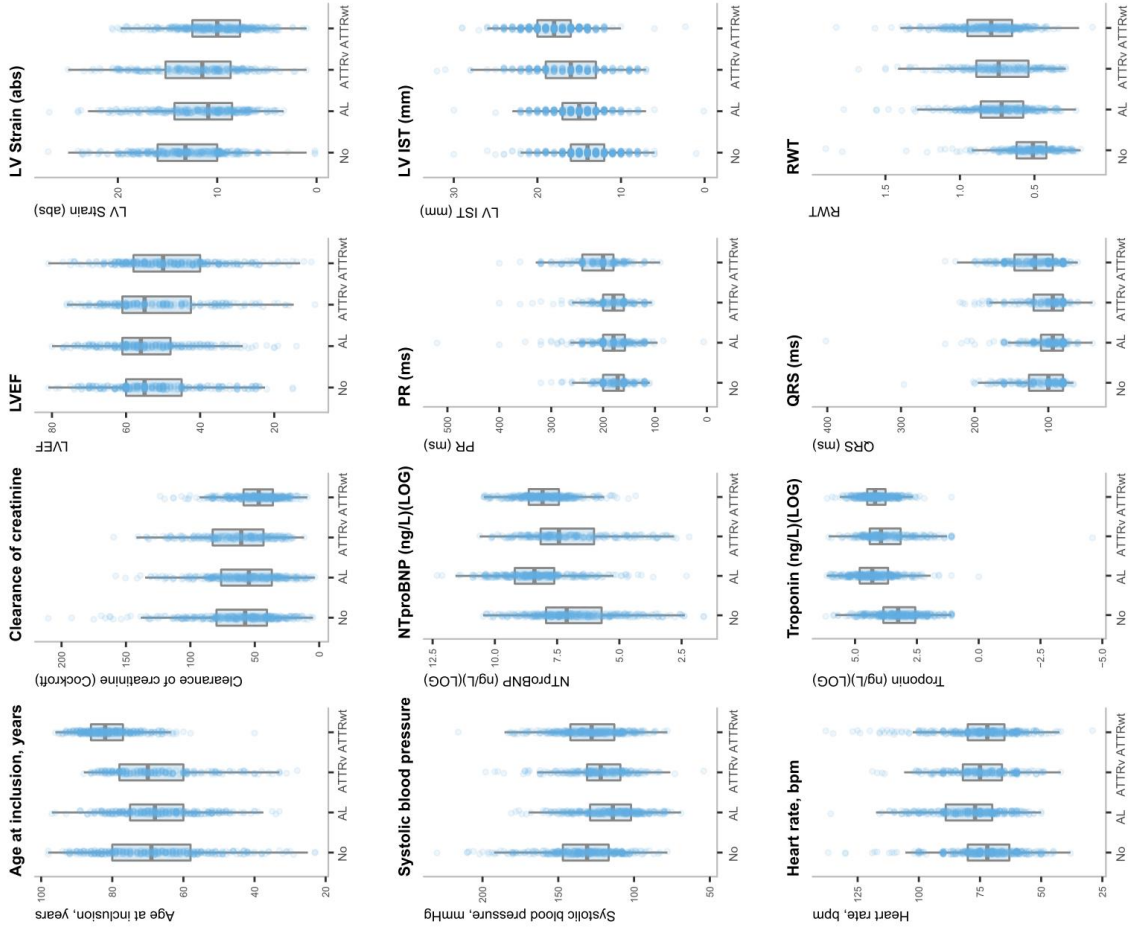
Figure 4 shows the biplot representation of the 24 variables retained as characteristic parameters, allowing for visualization of the relations between variables used for building clusters (arrows) while simultaneously displaying the patients (dots), based on their individual characteristics.

Results are projected onto the 2 first dimensions (PC1, PC2) generated by principal component analysis. Colours for observations correspond to the final amyloidosis status diagnosed (A) or to the seven-group solution from cluster analysis (B).

Figure 5. Kaplan-Meier overall survival curves according to final amyloid status (A) and clusters identified by SOMs (B)

Figure 1. Distribution of patient characteristics by (A) final amyloid status and (B) clusters identified by self-organizing maps (SOMs)

A. By amyloid status



B. By clusters (N=7)

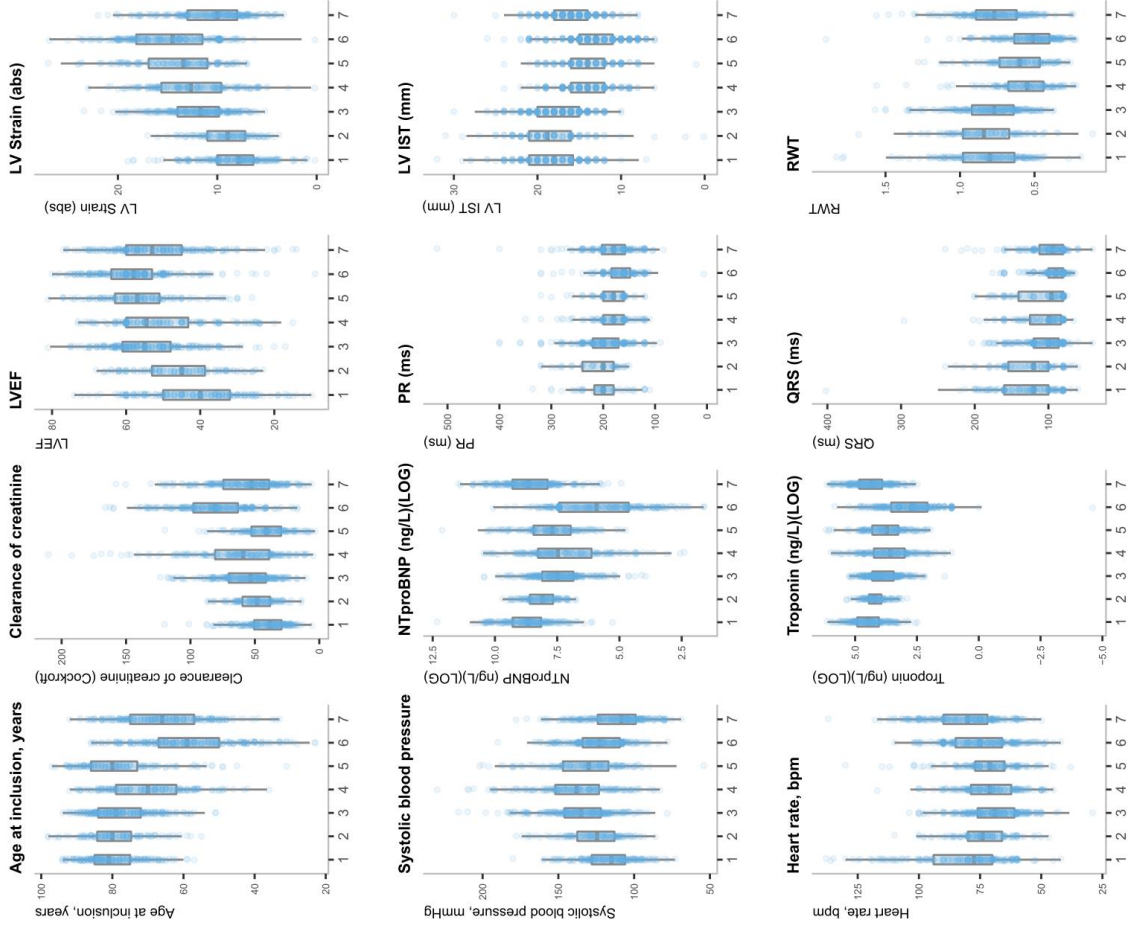
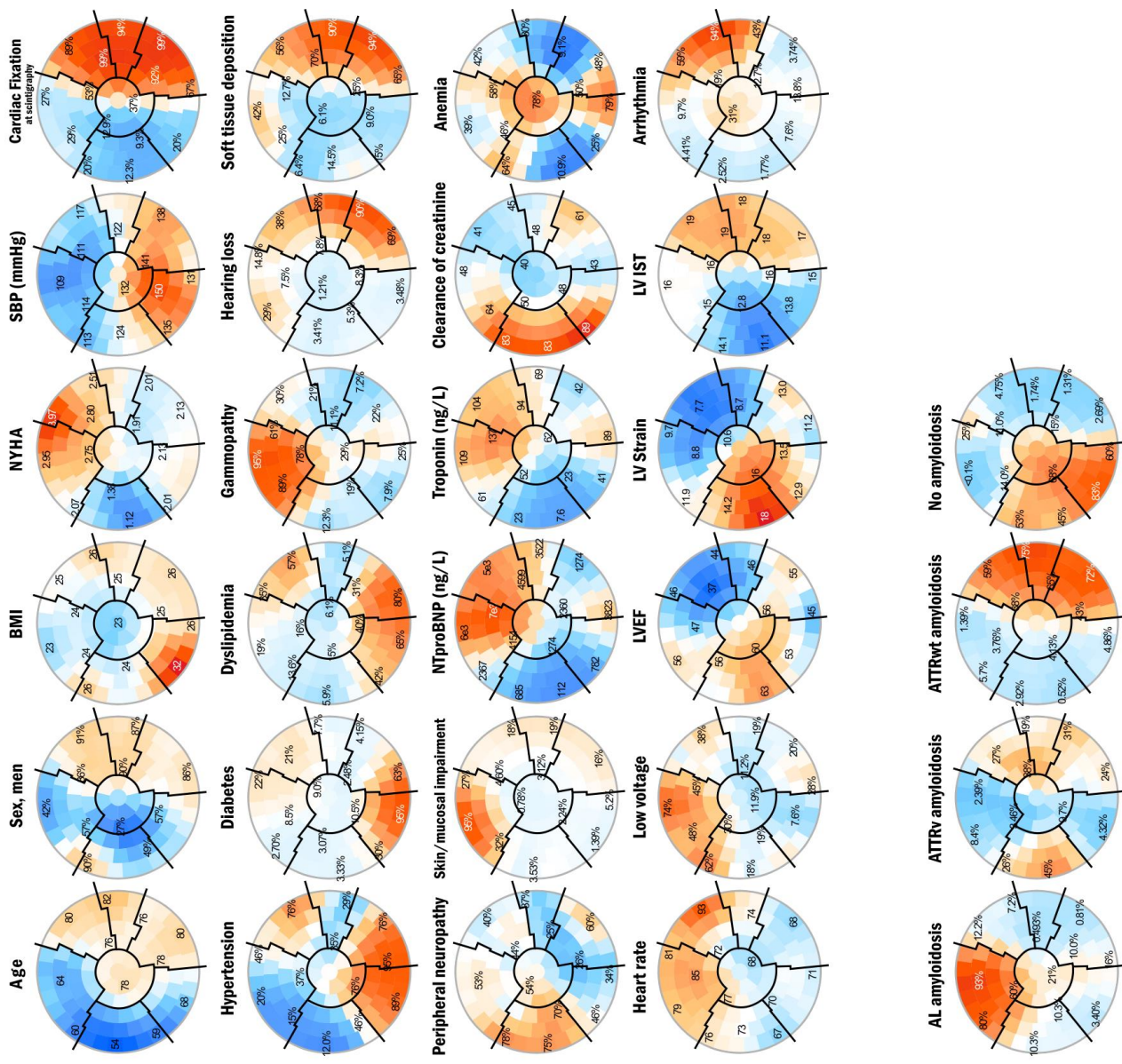
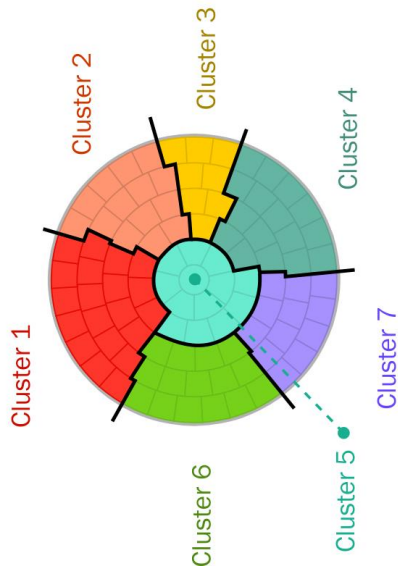


Figure 2. Results from the clustering analysis by SOMs

Clusters



Illustrative features

Final diagnosis

Figure 3. Chord diagram to illustrate the relations between the clinical phenotypes identified by clustering analysis and the cardiac amyloidosis final diagnosis: (A) No amyloidosis, (B) ATTRv, (C) ATTRwt and (D) AL.

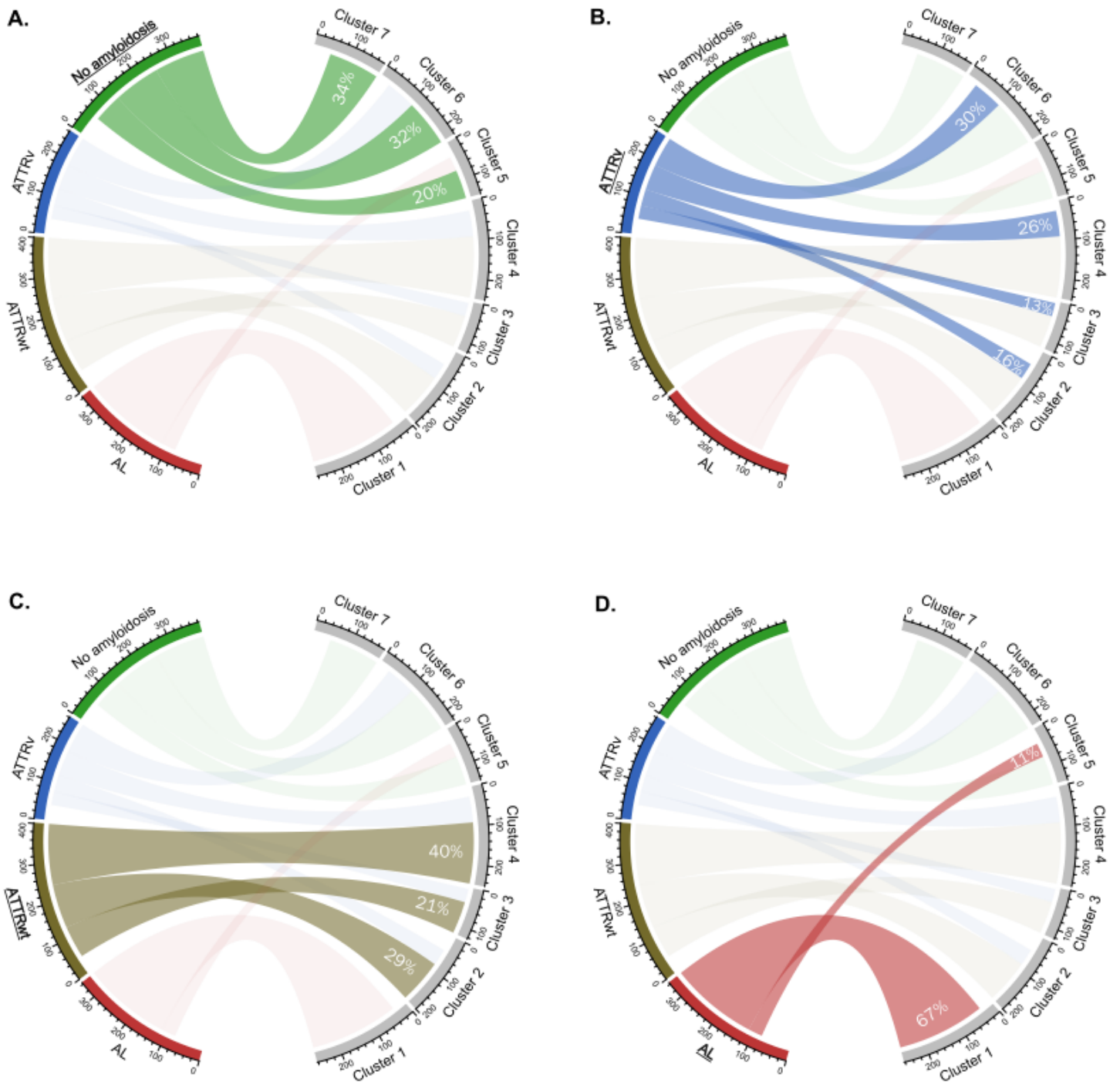
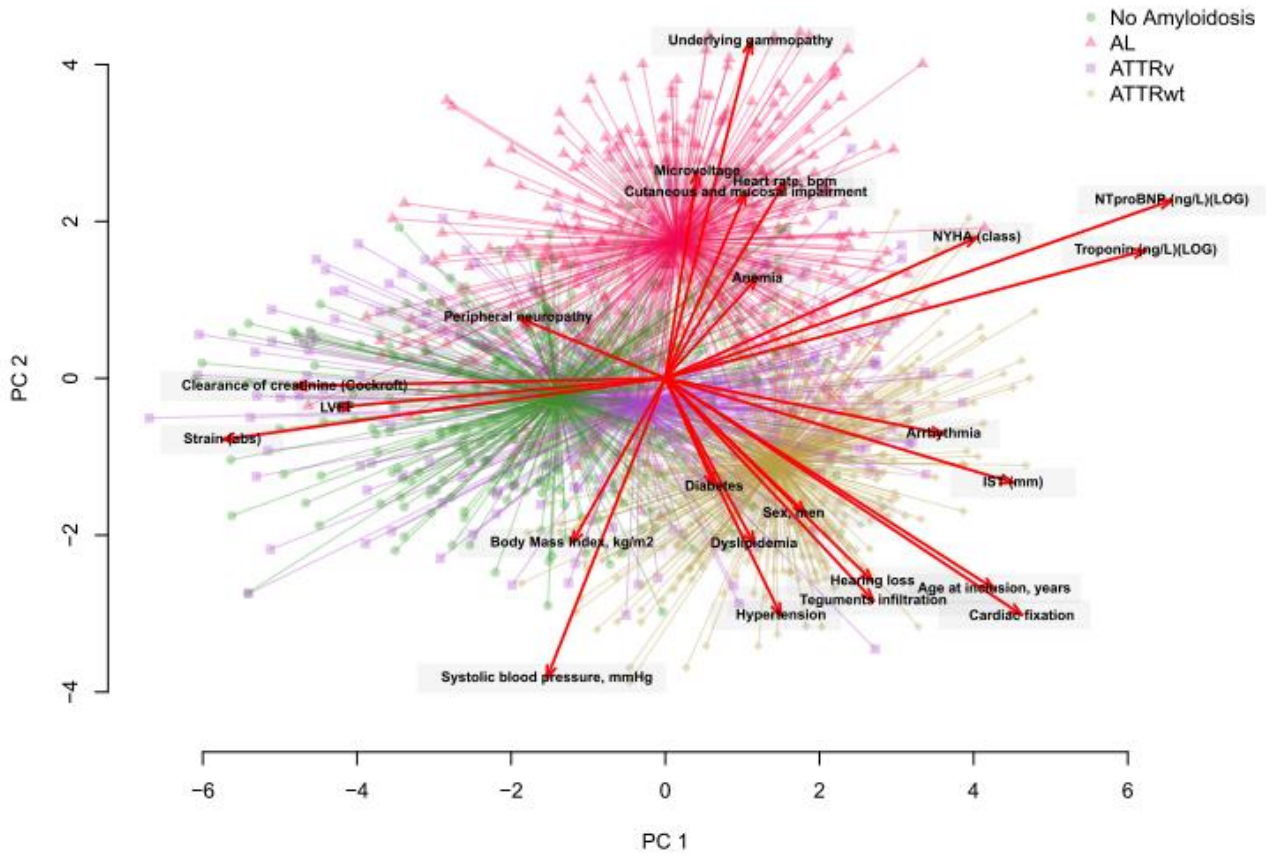


Figure 4. Biplot representations of patients' main characteristics by (A) final amyloid status and (B) clusters identified by SOM

A. By final amyloid status



B. By clusters (N=7)

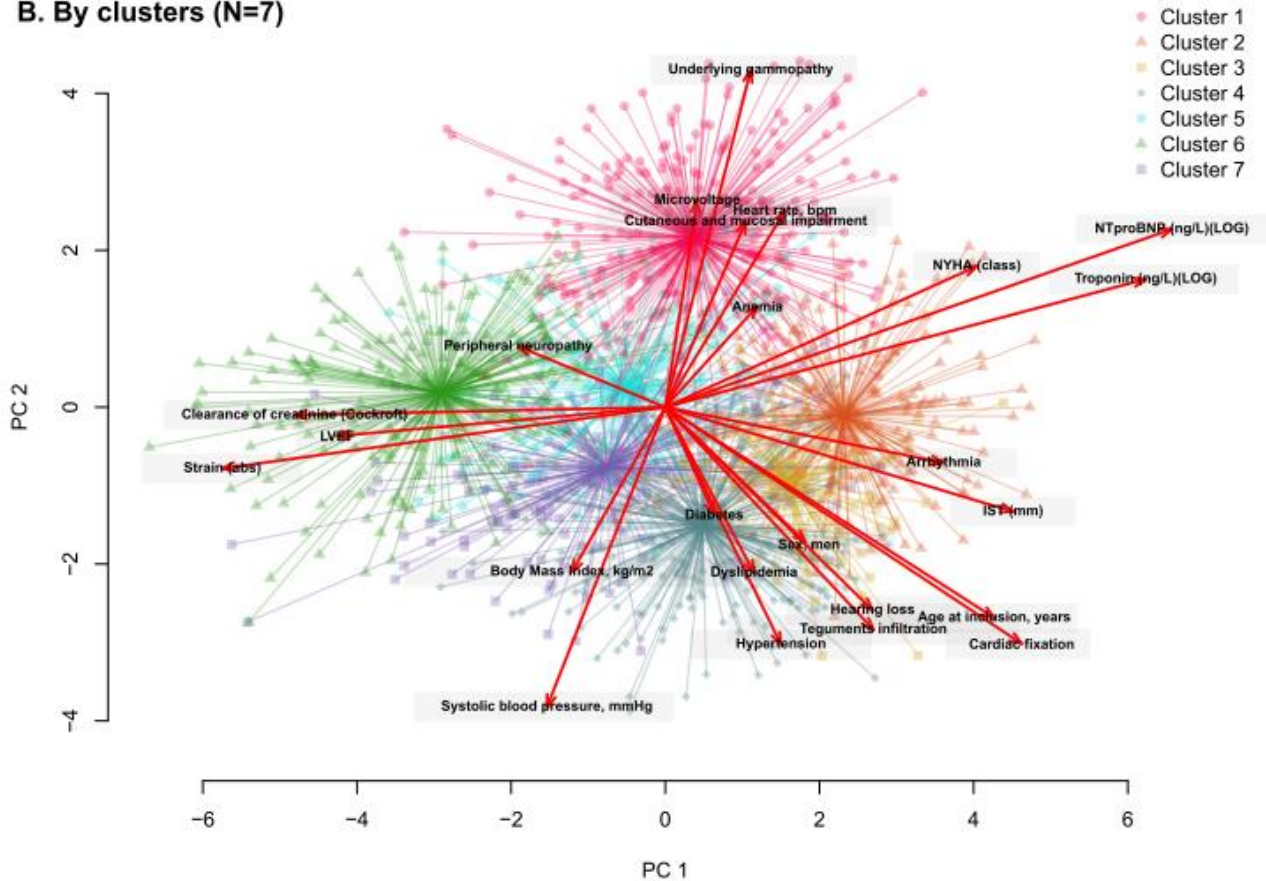
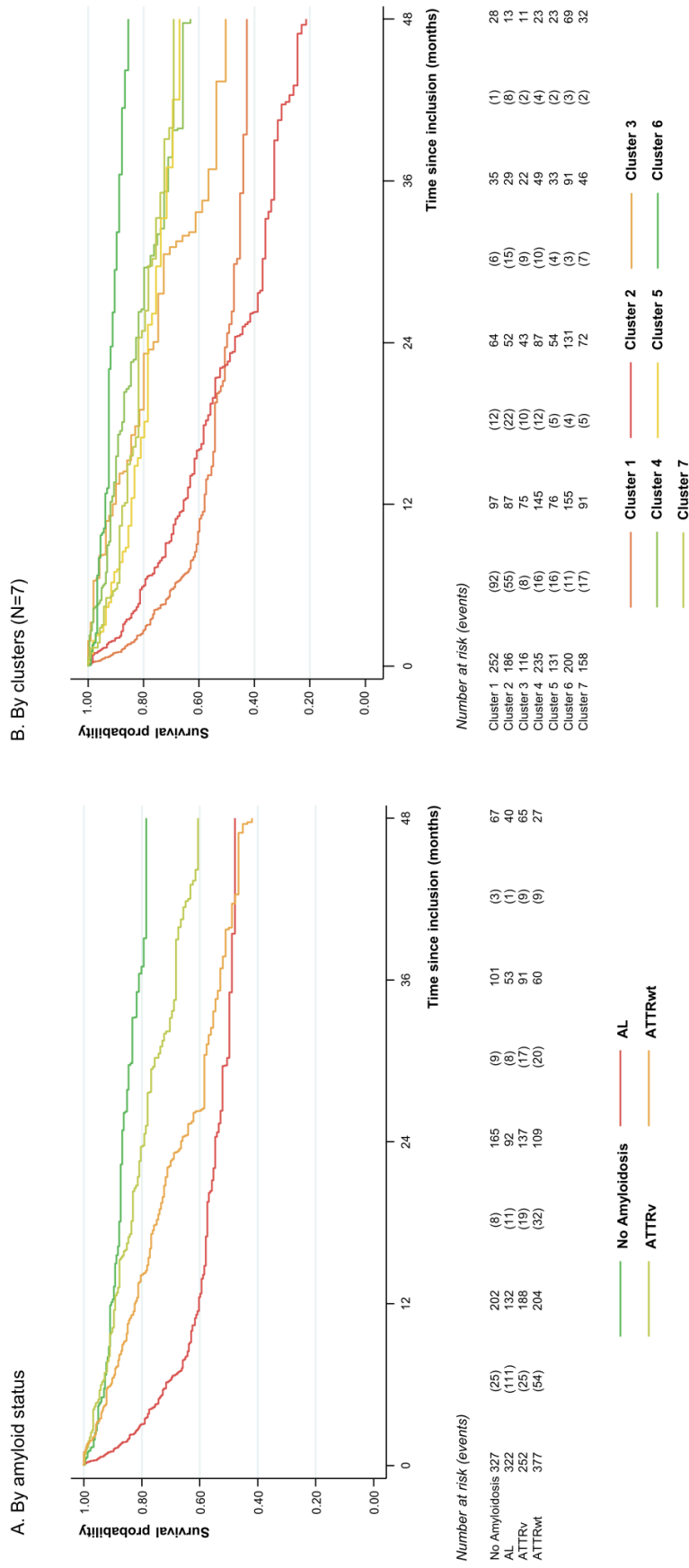


Figure 5. Kaplan-Meier overall survival curves by (A) final amyloid status and (B) clusters identified by SOMs



Val122Ile	116 (11.6%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	116 (44.8%)	0 (0.0%)
Val30Met	65 (6.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	65 (25.1%)	0 (0.0%)
Other mutation*	79 (7.9%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	78 (30.1%)	0 (0.0%)
Cardiac fixation on bone scintigraphy	1394	692 (49.6%)	24 (6.3%)	88 (25.5%)	192 (73.0%)
Underlying gammopathy	1394	477 (34.2%)	35 (9.1%)	345 (100.0%)	18 (6.8%)
Hemodynamics and cardiology characteristics					
NYHA class	1394	281 (20.2%)	119 (31.0%)	39 (11.3%)	70 (26.6%)
I					53 (13.2%)
II		559 (40.1%)	137 (35.7%)	125 (36.2%)	107 (40.7%)
III		437 (31.3%)	94 (24.5%)	139 (40.3%)	73 (27.8%)
IV		117 (8.4%)	34 (8.9%)	42 (12.2%)	13 (4.9%)
EKG low voltage	1394	380 (27.3%)	66 (17.2%)	156 (45.2%)	70 (26.6%)
Atrial arrhythmia	1394	294 (21.1%)	57 (14.8%)	39 (11.3%)	38 (14.4%)
Pacemaker or ICD	1146	130 (11.3%)	33 (12.1%)	17 (5.7%)	19 (9.0%)

Data are mean (\pm standard deviation) for continuous variables and n (%) for categorical variables, unless otherwise stated.

AL, light-chain amyloidosis; ATTRv, hereditary variant transthyretin amyloidosis; ATTRwt, wild-type transthyretin amyloidosis; ECG, electrocardiography; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; IQR: interquartile range; NYHA, New York Heart Association

All p-values from global comparisons across amyloid status categories <0.0001

* Other mutations with 5 or more patients include Ser77Tyr, Ile107Val, Ser77Phe, Ile68Leu

Table 4. Main characteristics of patients according to clusters identified by self-organizing maps (SOMs)

	Cluster 1	Cluster 2	Cluster 3	Cluster 4	Cluster 5	Cluster 6	Cluster 7
	N=263	N=200	N=124	N=250	N=149	N=230	N=178
Clinical characteristics							
Age at inclusion, years	65.2 ±11.5	79.8 ±7.8	79.0 ±8.4	77.3 ±8.1	78.3 ±11.3	58.1 ±13.6	70.0 ±11.1
Sex, men	149 (56.7%)	172 (86.0%)	106 (85.5%)	210 (84.0%)	76 (51.0%)	147 (63.9%)	124 (69.7%)
Ethnicity/country of origin	Caucasian	108 (74.0%)	58 (60.4%)	64 (71.9%)	133 (68.9%)	28 (53.8%)	31 (45.6%)
	Afro-Caribbean	8 (5.5%)	12 (12.5%)	11 (12.4%)	16 (8.3%)	4 (7.7%)	6 (8.8%)
	Northern Africa	19 (13.0%)	21 (21.9%)	12 (13.5%)	27 (14.0%)	16 (30.8%)	12 (17.6%)
	Portuguese	7 (4.8%)	5 (5.2%)	1 (1.1%)	14 (7.3%)	4 (7.7%)	18 (26.5%)
	Other	4 (2.7%)	0 (0.0%)	1 (1.1%)	3 (1.6%)	0 (0.0%)	1 (2.0%)
Body mass index, kg/m	24.0 (±4.1)	24.8 ±3.8	25.2 ±4.1	25.8 ±3.2	23.2 ±3.9	25.3 ±3.8	29.4 ±6.9
Diabetes	24 (9.1%)	28 (14.0%)	6 (4.8%)	56 (22.4%)	7 (4.7%)	11 (4.8%)	137 (77.0%)
Dyslipidemia	48 (18.3%)	84 (42.0%)	8 (6.5%)	123 (49.2%)	23 (15.4%)	28 (12.2%)	111 (62.4%)
Hypertension	69 (26.2%)	122 (61.0%)	40 (32.3%)	180 (72.0%)	80 (53.7%)	53 (23.0%)	162 (91.0%)
Anemia	124 (47.1%)	96 (48.0%)	29 (23.4%)	75 (30.0%)	106 (71.1%)	63 (27.4%)	96 (53.9%)
Amyloidosis symptoms							
Cutaneous and mucosal impairment	124 (47.1%)	23 (11.5%)	15 (12.1%)	40 (16.0%)	0 (0.0%)	8 (3.5%)	4 (2.2%)
Soft tissue deposition	59 (22.4%)	101 (50.5%)	107 (86.3%)	186 (74.4%)	17 (11.4%)	36 (15.7%)	17 (9.6%)
Peripheral neuropathy	131 (49.8%)	82 (41.0%)	32 (25.8%)	122 (48.8%)	75 (50.3%)	164 (71.3%)	62 (34.8%)
Hearing loss	40 (15.2%)	63 (31.5%)	70 (56.5%)	140 (56.0%)	8 (5.4%)	12 (5.2%)	10 (5.6%)
Amyloidosis characterization							
Amyloid status	No amyloidosis	13 (4.9%)	27 (13.5%)	3 (2.4%)	12 (4.8%)	75 (50.3%)	122 (53.0%)
	AL	230 (87.5%)	15 (7.5%)	2 (1.6%)	12 (4.8%)	37 (24.8%)	26 (11.3%)
	ATTRv	12 (4.6%)	43 (21.5%)	35 (28.2%)	67 (26.8%)	17 (11.4%)	78 (33.9%)

ALLKWT	8 (5.0%)	115 (57.5%)	84 (61.1%)	159 (65.6%)	20 (13.4%)	4 (1.1%)	12 (6.1%)
ATTR mutation	11 (8.1%)	44 (25.1%)	34 (28.6%)	66 (28.0%)	17 (20.2%)	77 (53.1%)	11 (10.6%)
Genotype	Negative	124 (91.9%)	131 (74.9%)	85 (71.4%)	170 (72.0%)	67 (79.8%)	68 (46.9%)
	V122I	0 (0.0%)	35 (20.0%)	24 (20.2%)	36 (15.3%)	9 (10.7%)	5 (3.4%)
	V30M	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	16 (6.8%)	5 (6.0%)	44 (30.3%)
	Other	11 (8.1%)	9 (5.1%)	10 (8.4%)	14 (5.9%)	3 (3.6%)	28 (19.3%)
Cardiac fixation on bone scintigraphy	66 (25.1%)	171 (85.5%)	121 (97.6%)	234 (93.6%)	36 (24.2%)	30 (13.0%)	34 (19.1%)
Underlying gammopathy	243 (92.4%)	50 (25.0%)	16 (12.9%)	44 (17.6%)	48 (32.2%)	37 (16.1%)	39 (21.9%)
Hemodynamics and cardiology characteristics							
NYHA class	I	14 (5.3%)	14 (7.0%)	13 (10.5%)	41 (16.4%)	16 (10.7%)	149 (64.8%)
	II	75 (28.5%)	32 (16.0%)	67 (54.0%)	153 (61.2%)	95 (63.8%)	64 (27.8%)
	III	132 (50.2%)	93 (46.5%)	43 (34.7%)	56 (22.4%)	33 (22.1%)	16 (7.0%)
	IV	42 (16.0%)	61 (30.5%)	1 (0.8%)	0 (0.0%)	5 (3.4%)	1 (0.4%)
EKG low voltage	147 (55.9%)	48 (24.0%)	17 (13.7%)	61 (24.4%)	23 (15.4%)	53 (23.0%)	31 (17.4%)
Atrial arrhythmia	30 (11.4%)	122 (61.0%)	58 (46.8%)	26 (10.4%)	32 (21.5%)	5 (2.2%)	21 (11.8%)
Pacemaker or ICD implant	12 (5.2%)	35 (19.3%)	24 (21.8%)	22 (9.5%)	18 (15.4%)	5 (3.5%)	14 (10.5%)

Data are mean (\pm SD) for continuous variables and n (%) for categorical variables, unless otherwise stated.

AL, light-chain amyloidosis; ATTRv, hereditary variant transthyretin amyloidosis; ATTRwt, wild-type transthyretin amyloidosis; ECG, electrocardiography; ICD, implantable cardioverter-defibrillator; IQR: interquartile range; NYHA, New York Heart Association

All p-values from global comparisons across clusters <0.0001

* Other mutations with ≥ 5 patients include Ser77Tyr, Ile107Val, Ser77Phe, Ile68Leu.

Table 3. Summary of the main characteristics of the seven clusters identified by SOMs

	Cluster 1 N=263	Cluster 2 N=200	Cluster 3 N=124	Cluster 4 N=250	Cluster 5 N=149	Cluster 6 N=230	Cluster 7 N=178
Predominant amyloidosis diagnosis	•••				•		
AL							
ATTRwt		•••	•••	•••			
ATTRv		•	•	•		•	
No amyloidosis					••	••	•••
Demographics							
Age	Around 70	Around 80	Around 80	Around 80	Around 80	Around 60	Around 70
Sex ratio	Balanced	Men •••	Men •••	Men •••	Balanced	Men •• / Women •	Men •• / Women •
Amyloidosis features							
Soft tissue deposition	•	•••	•••	•••			
Skin/mucosal impairment	•••						
Peripheral neuropathy	••	•		•	••	•••	
Gammopathy	•••	•			•	•	•
Cardiovascular features							
Risk factors		••		••			•••
Increased LV-wall thickness	•	•••	•••	•••			
NTproBNP/troponin	•••	•••	••	•	•		•
Prognosis							
4-yr mortality	57%	79%	50%	37%	33%	15%	31%

Development and external validation of a global prognostic scoring system in patients with cardiac amyloidosis.

Brief title: Prognostic scoring system of cardiac amyloidosis patients.

Louis Bonnefous, PhD (c)^{a,b,c,d}, Julian Gillmore, MD, PhD^e, Marianna Fontana, MD, PhD^e, Mounira Kharoubi, PhD (c)^{b,c,f,g}, Amira Zaroui, MD^{b,c,f,g}, Silvia Oghina, MD^{b,c,f}, Francois Lemonnier, MD, PhD^h, Louise Roulin, MD^h, Romain Gounot, MD^h, Jean-Francois Deux, MD, PhDⁱ, Valérie Molinier-Frenkel, MD, PhD^j, Emmanuel Itti, MD, PhD^k, Elsa Poullot, MD^l, Pascale Fanen, MD, PhD^m, Benoit Funalot, MD, PhD^m, Khalil El Karoui, MD^{d,n}, Vincent Audard, MD, PhD^{d,n}, Luc Hittinger, MD, PhD^{b,c,f}, Emmanuel Teiger, MD, PhD^{b,c,f,g}, Etienne Audureau, MD, PhD^{a,d*}, Thibaud Damy, MD, PhD^{b,c,d,f,g**}

- a AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Public Health Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France
- b AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), French Referral Centre for Cardiac Amyloidosis, Cardiogen Network, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France
- c AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), GRC Amyloid Research Institute, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France
- d Univ Paris Est Creteil, INSERM, IMRB, F-94010 Créteil, France
- e National Amyloidosis Centre, University College London, London, UK
- f AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Cardiology Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France
- g AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Clinical Investigation Center 1430, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France
- h AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Hematology Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France
- i AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Radiology Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France
- j AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Immunobiology Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France
- k AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Nuclear Medicine Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France
- l AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Anatomopathology Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France
- m AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Genetic Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France
- n AP-HP (Assistance Publique-Hôpitaux de Paris), Nephrology and Transplantation Department, Henri Mondor University Hospital, F-94010, Créteil, France

* These two authors equally contributed to this work.

**Corresponding author.

Data not available due to ethical restrictions: due to the nature of this research, participants of this study did not agree for their data to be shared publicly.

Total word count: 3775

Funding: LB reports a PhD grant from GlaxoSmithKline.

Disclosures: SO received honoraria from Pfizer. TD received research and/or consultant fees from GlaxoSmithKline, Alnylam, Pfizer, Prothena, Ionis, Akcea and Janssen. EA reports consultant fees from GBT and Hemanext.

Corresponding author details

Pr Damy Thibaud,

French Referral Center for Cardiac Amyloidosis, Amyloidosis Mondor Network, GRC Amyloid Research Institute and Department of Cardiology, all at APHP, CHU Henri Mondor; and INSERM U955, Clinical Investigation Center 006, and DHU ATVB, Créteil, France.

1 rue Gustave Eiffel, 94000 Créteil, France

Tel: +33(0)149812253,

Fax: +33(0)149814224,

thibaud.damy@aphp.fr

Acknowledgments: The authors thank all patients and investigators at Mondor Amyloidosis Network, Henri Mondor University Hospital, for their important contributions to this study.

Abstract

Aims

Cardiac Amyloidosis (CA) is a set of diseases including light-chain amyloidosis (AL), hereditary variant transthyretin amyloidosis (ATTRv) and wild-type transthyretin amyloidosis (ATTRwt). Previously developed prognostic models focused on a specific subtype of CA, achieving varying performance results. The aim of this study was to derive and externally validate a global prognostic model actionable and performant in all CA subtypes.

Methods and Results

Training population included 1106 patients addressed to the Referral Center for Cardiac Amyloidosis, Créteil, France. Multivariate Cox, decision tree and random forest models were built and externally validated on 621 patients from National Amyloidosis Center, London, UK., Training set included 343 (31%) AL, 256 (23%) ATTRv and 507 (46%) ATTRwt. Mean age and LVEF were 74 ± 12 years and $51\pm 13\%$. Cox model identified 11 factors independently associated with overall survival, including hs-cTnT, NT-proBNP, SBP and GGT, whose prognostic values were confirmed by decision tree and random forests models. 4 groups of differentiated risks could be identified by the decision tree approach. Eventually, in external validation, the Cox model achieved the highest discriminative performance (C-index: 72.7%), while the performance of individual models separately developed by CA subtypes did not surpass global model's performance.

Conclusion

To our knowledge, this study is the first to develop and externally validate a prognostic model applicable to both ATTR and AL CA. We provide a novel scoring system which performs well in both types and is easy to use in clinical practice thanks to a specifically designed online user interface, aiming to facilitate identification of most-at-risks patients.

Keywords

Amyloidosis - Prediction - Prognosis

Abbreviations

CA : Cardiac amyloidosis

DT : Decision Tree

GGT : Gamma glutamyl transferase

hs-cTnT : High sensitivity cardiac troponine T

NT-proBNP : N-terminal prohormone of brain natriuretic peptide

OS : Overall survival

RSF : Random survival forest

SBP : Systolic Blood Pressure

VIMP : Variable importance

Introduction

Amyloidosis is a set of diseases caused by abnormal protein folding that generates insoluble fibrils within the extracellular matrix of tissues and organs (1). While thirty-six responsible proteins have been identified, the three most common types of amyloidosis are either due to light chains of immunoglobulin (AL) or transthyretin (ATTR) (2). ATTR has two distinct forms: wild-type (ATTRwt) (also known as senile systemic amyloidosis) and hereditary (ATTRv). More than 120 pathogenic mutations in the TTR gene are identified (3).

The accumulation of amyloid fibrils in the heart tissue leads to cardiac amyloidosis (CA) which typically presents as a hypertrophic cardiomyopathy, associated with heart failure and a poor prognosis (4). CA share the same cardiac symptoms (dyspnoea, atrial fibrillation) as other cardiac diseases, such as hypertensive heart disease or heart failure with preserved ejection fraction (5-7). Due to the heterogeneity of CA clinical expressions and their potential overlap with other cardiac conditions, diagnosis remains challenging and currently relies on a complex combination of clinical, biological and imaging examinations (8) leading to delayed appropriate management and aggravated outcome. Prognosis of CA is severe with a median post-diagnosis survival time ranging from 6 months for AL without treatment to around 3 years overall (4,9-12).

Current prognosis prediction models are mainly staging models specific to each CA subtype. In AL patients, Kumar et al proposed in 2012 a scoring system relying on cardiac troponin T (cTnT), N-terminal-pro-hormone B-type natriuretic protein (NT-proBNP) and the difference in Involved and Uninvolved Free Light Chain (dFLC) (13) (Mayo Clinic 2012), a revised version of a first widely used staging system (Mayo Clinic 2004) (14); Palladini et al identified in 2010 high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at baseline and changes in N-terminal-pro-hormone B-type natriuretic protein [NT-proBNP] as strong predictors of survival (15); using modified thresholds, increased NT-proBNP but also decreased systolic blood pressure (SBP) were identified as important predictors for survival (16,17). In ATTRwt patients, a 3-stage staging system relying on cTnT and NT-proBNP was suggested by Grogan et al in 2016 (18). For both ATTRwt and ATTRv, a predictive model by Gillmore et al in 2017 relied on NT-proBNP and estimated glomerular filtration rate [eGFR] (19).

As can be seen from this short review, all previous models have been developed separately for each CA subtype. Yet, some argument could be made that some important prognostic factors

may prove predictive in all CA subtypes, notably NT-proBNP and TnT, particularly newer high-sensitivity troponin T assays (hs-cTnT). There is a need to develop a global prognostic model for all kind of CA, potentially defining varying thresholds or weights to the predictive factors identified according to CA subtype. In this regard, supervised regression and machine learning approaches that account both for common and group-specific factors can offer key advantages to deal with heterogeneous data and improve prediction accuracy (20-22).

We hypothesize that a single prognostic model for mortality can be developed to provide a useful tool in clinical practice actionable in all types of CA. The aim of our study was to use regression and machine learning approaches to derive and externally validate a novel predictive model for overall survival in CA.

Methods

Study population in the derivation cohort

Data were drawn from the Referral Center for Cardiac Amyloidosis database, a cohort study of prospectively enrolled adult patients referred for suspicion of CA to the Henri Mondor Teaching Hospital referral center, Créteil, France. For the present analysis, the study population consisted in 1106 patients enrolled from 2010 to 2018, for whom a definite diagnosis of CA was established (AL or ATTRv or ATTRwt).

The study was conducted according to the Declaration of Helsinki. Informed consent was collected from all patients before inclusion. The study was approved by the local Henri Mondor hospital ethics committee and by the French Data Protection Authority (Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés, CNIL, authorization number #1431858).

Diagnostic criteria

Diagnosis of CA was considered when interventricular septum thickness measured by echocardiography was 12 mm and/or cardiac MRI showed diffuse late gadolinium enhancement and/or 99m Tc-bisphosphonate scintigraphy showed strong tracer cardiac-uptake. The types of amyloidosis had the following definitions: AL was diagnosed on the basis of high monoclonal light-chain levels in serum and/or urine and an extracardiac or endomyocardial biopsy showing both congo red staining and immunohistochemic labelling with specific anti-k or anti-light-chain antibodies. ATTR was diagnosed on the basis of cardiac fixation on bone scintigraphy without gammopathy. With the presence of gammopathy, a biopsy was performed (extracardiac and/or cardiac) with congo red staining and anti-TTR antibody labelling without anti-light-chain antibody staining. Patients with ATTR underwent genetic analysis of the TTR gene to discriminate those with ATTRv (presence of a pathogenic mutation) and ATTRwt (no mutation).

External validation cohort

The independent replication cohort was drawn from the National Amyloidosis Center (NAC) at University College London, Division of Medicine, Rowland Hill Street, London NW1 2PF, UK (23). The NHS NAC is commissioned by NHS National Specialised Services and funded by the Department of Health to provide diagnostic and management advice service for the UK's

national caseload of patients with amyloidosis and related disorders (23). Among 834 patients randomly sampled from patients addressed to NAC between 01-2015 and 12-2019, a subset of 621 patients showing complete cases on the outcome (status and time of achievement of death outcome at 3 years post inclusion date) and on the 16 features retained for models' building, was selected and served as the validation set.

Data collection

Baseline data were collected during routine clinical practice from examinations recommended in patients with a suspected CA (8) and included demographic, clinical, biological and imaging findings measured at the time of enrolment in the study, considering the latest exams/data available up to 6 months after the initial referral. For the present analysis, 16 features currently recognized as relevant features for CA's prognostic evaluation were considered as candidate features for predictive models' building, including demographics (age, sex, subtype of CA diagnosed), physical examination (New York Heart Association [NYHA] class, systolic blood pressure [SBP] [mmHg]), biological parameters (N-terminal [NT]-pro-hormone B-type natriuretic protein [NTproBNP] and high-sensitivity troponin-T [hsTnT] [ng/L] (14), estimated Glomerular Filtration Rate [eGFR] (according to the Cockcroft formula) [mL/min], kappa-lambda FLC ratio, bilirubin [umol/L], gamma-glutamyltransferase [GGT] [UI/L], alanine aminotransferase [ALAT] [UI/L] levels) and echocardiographic parameters (heart rate [HR], left ventricular ejection fraction [LVEF], global LV strain and interventricular septum thickness [IST] (7,8,24)). Missing data in the training set ranged from 0% for most variables to 13.8% for LV strain. In order to reduce potential bias arising from missing information, all model development analyses were performed after missing data imputation using the k-nearest neighbours (kNN) approach.

The primary outcome was overall 3-year survival following CA diagnosis. Vital status was determined from patients' follow-up and/or medical records.

Statistical analyses

Descriptive results are presented as number (%) for categorical data and means (\pm standard deviation [SD]) for continuous variables. Comparisons between groups were conducted using one-way ANOVA or Kruskal-Wallis tests for continuous data and using Chi-square tests or

Fisher's exact tests for categorical data, as appropriate. Survival curves were plotted by the Kaplan–Meier method, using log-rank tests to assess significance for group comparison.

Based on the 16 patients' characteristics previously detailed, we sought to identify the most predictive model among three different approaches.

First, we used multivariate regression by Cox proportional hazards modelling, because of its widespread use, ability to identify independent predictors, and generally good understanding by clinicians. A stepwise backward selection based on the Akaike Information Criterion (AIC) was applied on predictors associated with the outcome at the p-value <0.2 level in univariate analysis. Cox proportional hazards linearity assumption was checked for continuous variables (25) by examining martingale residuals from a null model. Doing so, non-linearity was detected for SBP, NT-proBNP, hypersensitive troponin T (HS-cTnT), kappa/lambda FLC ratio and GGT; these variables were consequently dichotomized for model building, determining the optimal threshold using single decision tree analysis ([SBP \leq or $>$ 110 mmHg], [NTproBNP \leq or $>$ 4000 ng/L], [HS-cTnT \leq or $>$ 80 ng/L], [kappa/lambda $<$ 0.26 or $>$ 1.65] and [GGT \leq 60 or $>$ 60 UI/L]). Proportional hazards assumption of the Cox model was tested using Schoenfeld residuals and found to hold.

Second, single decision trees were built by recursive partitioning analysis using the conditional inference tree methodology (26), because of its visual appeal to illustrate the main relationships at play, despite generally less robust predictions and a known tendency for overfitting. In a nutshell, decision trees automatically identify the optimal splits in data to partition the population into subgroups with contrasted risks. Starting with all observations, the process is repeated recursively until a stopping criterion is met. We applied the conditional inference tree methodology, which offers several advantages including unbiased variable selection, the non-necessity to prune the tree given the split selection process based on statistical tests, and the fact that the algorithm generates p- values that are helpful to quantify the level of confidence that can be achieved at each split.

Finally, we used a random survival forest approach, because of its potential for higher predictive performance in high-dimensional datasets and lower proneness to overfit. Random forests combine the results obtained from a large ensemble of trees (1200 in the present analysis), thus avoiding the problem of selecting a single tree of appropriate size and often producing more

powerful and stable predictive models (27). Unlike multivariate regression or single decision trees, random forests do not produce regression coefficients or decision paths to enable direct interpretation of the complex underlying prognostic model, therefore sometimes viewed as “black-boxes”. Variable importance measures (VIMP) were thus computed to help quantify the importance of each predictor within the random forest, by examining the increase in prediction error when a perturbation is added to the variable. VIMP was calculated by implementing the Breiman-Cutler permutation principle for a conditional RF approach (28).

Models’ discrimination performance was evaluated by means of the Harrell’s concordance index (C-index) which measures the probability of concordance between predicted and observed survival. All C-indexes were externally validated using the validation set of 621 patients from the NAC-UCL.

For practical clinical use, an interactive web application embedding the final model was developed, allowing clinicians to obtain an estimation of a CA patient’s prognosis based on his/her baseline characteristics. All analyses were performed using R 3.4.3 statistical software (R Foundation, Vienna, Austria; used packages: ggplot2, caret, party, partykit, pec, randomForestSRC for models’ building and Shiny for model’s implementation).

Results

Baseline characteristics and 3-year survival in derivation and validation cohorts

Table 1 sums up the baseline characteristics of patients according to the cohort (derivation and validation sets). Both cohorts were constituted by a majority of men aged around 75 years old, with a mean LVEF of 51% and SBP of 124 mmHg and a somewhat close distribution of CA subtypes: 343 (31%) and 228 (37%) AL, 256 (23%) and 161 (26%) ATTRv, and 507 (46%) and 232 (37%) ATTRwt in training and validation sets, respectively. Regarding biological and echocardiographic parameters, patients from both cohorts displayed impaired values, with slight differences towards less severe levels in the validation set for NT-proBNP (2951 [1269;5998][derivation] vs. 2464 [1047;5368][validation], $p=0.005$), LV global strain (11 ± 4 vs. 13 ± 5 , <0.0001) and IV septum thickness (mean 17 ± 4 vs. 15 ± 3 , $p<0.0001$), with increased frequencies in NYHA higher categories in the derivation cohort (i.e. NYHA III+IV 42% [derivation] vs. 22% [validation]; $p<0.0001$). Detailed comparisons of derivation and validation sets by CA subtype are shown in **Table 2**, confirming previously stated differences regarding symptoms, biological and echocardiographic features. Of note, abnormalities in kappa/lambda ratios were respectively 76%/71% for AL, 6%/45% for ATTRv and 7%/37% for ATTRwt (derivation/validation cohort).

Figure 1 shows the 3-year overall survival of patients according to amyloid status in the derivation (panel A) and validation (panel B) sets, indicating an overall better prognosis in the validation cohort, with a notably higher survival rate in ATTRwt patients compared to those from the derivation set.

Prognostic model by multivariate regression method (Cox proportional hazards)

Unadjusted and adjusted prognostic factors for OS identified from the derivation set are summarized in **Table 3**. Under univariate analysis, age and gender were the least significant variables on OS ($p=0.29$ for age and $p=0.20$ for gender) and were therefore not kept as candidate variables for multivariate modelling. From the initial 16 candidate variables, 11 were ultimately kept in the multivariate regression model retained based on the lowest AIC, including 4 continuous variables (eGFR, heart rate, global LV strain and bilirubin level) and 7 categorical

variables (amyloidosis type, NYHA class, SBP, NTproBNP, HS-cTnT, kappa/lambda FLC ratio and GGT). Predictors of poorer OS from progression included HS-cTnT >80 ng/L (HR=2.29, $p<0.001$), NYHA class (IV - HR=2.26, $p<0.001$), SBP < 110 mmHg (HR=1.98, $p<0.001$), bilirubin (HR=1.02, $p=0.004$), NTproBNP > 4000 ng/L (HR=1.41, $p=0.008$), and GGT >75 UI/L (HR=1.37, $p=0.011$). Predictors of better OS from progression included amyloid class diagnosed (ATTRv - HR=0.60, $p=0.006$; ATTRwt - HR=0.71, $p=0.045$) and LV global strain (HR=0.97, $p=0.059$).

Prognostic model using single decision tree by recursive partitioning

A recursive partitioning approach was then used to build a single decision tree shown in **Figure 2**. Four main predictors were identified by the algorithm and yielded to seven groups through various combinations of these predictors, demonstrating contrasted risks profiles, as shown by the corresponding survival curves at each end node.

Four contrasted risks profiles can be identified. Very high risk profiles (in red) were defined by very high troponin levels (>80 ng/L) associated either with a reduced SBP (<110 mmHg) or with a non-reduced SBP (>110 mmHg) but with very high NT-proBNP levels (>10000 ng/L). High risk profiles (in orange) are defined either by very high HS-cTnT levels (>80 ng/L) associated with non-reduced SBP levels (>110 mmHg) and no excessive NT-proBNP levels (< 10000 ng/L) or by high troponin levels (comprised between 30 and 80 ng/L) associated with reduced SBP (<120 mmHg). Intermediate risk profiles (in yellow) can be defined either by high troponin levels (comprised between 30 and 80 ng/L) associated with preserved SBP (>120 mmHg) or by preserved troponin (<30 ng/L) associated with elevated GGT levels (>60 UI/L). Lowest risk profile (in green) is defined by preserved troponin levels (<30 ng/L) associated with preserved GGT levels (<60 UI/L).

Prognostic models using random survival forests

Figure 3 ranks the predictors in order of their relative importance in the random forest algorithm, with high importance values indicating the most influential variables predictive of mortality. The

random forest approach confirmed the results from the single decision tree analysis previously described, identifying troponin, NTproBNP and, to a lesser extent, SBP and GGT as the most predictive variables on CA's prognosis. Other variables were identified as having much weaker influence on prognosis prediction, including amyloid status, age or gender.

Discrimination performance

Table 4 compares the discrimination performance of the three statistical approaches used for prognostic models' building, contrasting the concordance indexes achieved after derivation on the original derivation set and after external validation. As expected, decreased C-indexes were found after external validation, indicating overfitting in the development of the prediction models. The best C-index was achieved by the multivariate Cox regression (72.7% vs. 71.7% [random survival forest] and 67.2% [decision tree]).

Table 5 shows the performances of the predictive models after stratification according to CA subtypes. Regardless of the statistical approach, doing so yielded no substantial gain in discrimination performance, as indicated by the externally validated C-indexes ranging from 0.51 (single tree in ATTRv patients) to 0.70 (random forest in AL patients).

Based on predicted 3-year survival probabilities from the final Cox model, four risk classes (quartiles) were defined, with the corresponding observed Kaplan-Meier survival curves shown in **Figure 4**. An online user interface was finally developed for this model and freely available at <https://etiaud.shinyapps.io/amylo-predict/>. An outlook of the model is shown in **Central Illustration**.

Discussion

Using two large cohorts of patients with CA, we developed and compared the predictive ability of three prognostic models for mortality, potentially actionable in all CA patients. Among the different approaches used, Cox modelling achieved the best externally validated performance, for which we developed an easy-to-use online interface to be proposed for clinical practice. Importantly, building separate prognostic models for each CA subtype provided no advantage for prediction, further highlighting the existence of common strong prognostic factors relevant in all CA subtypes. An array of eleven clinical, biological and echocardiographic characteristics were identified as important predictors. Those included factors already identified from previously published studies (troponin, NT-proBNP), but also additional characteristics representing new features to consider for improving the accuracy of prognostication (notably systolic blood pressure and GGT), all being related to cardiovascular and liver dysfunction involved in all types of cardiac amyloidosis pathophysiology.

Providing a global prognostic model

Our study showed that a ‘global’ model relevant to all types of cardiac amyloidosis yielded similar or even better performances to predict CA patients’ prognosis when compared to approaches conducted by amyloidosis subtype. This finding adds to current research where previously proposed staging systems were developed for each type of CA (13-15,18,19) and may help physicians/cardiologist in managing patients with cardiac amyloidosis as they can use the same optimized score to determine the prognosis of their patients whatever the type of amyloidosis. Of note, Damy et al also used a global approach including amyloid status as a potential predictor (4): yet, although this variable was associated with survival in univariate analysis, it failed to reach statistical significance in multivariate analysis, an observation likely linked to the relatively small sample size of the study (198 patients with CA) and the resulting possible lack of statistical power. Alternatively, the present analysis conducted in >1000 patients with CA identified eleven characteristics independently associated with overall survival, including clinical, biological and echocardiographic features and CA subtype.

Important prognostic factors identified

Eleven clinical, biological and echocardiographic characteristics were identified as important predictors in the three type of cardiac amyloidosis.

Lower SBP is a known marker of worse prognosis in HF (29). Low SBP is the direct consequence of a low cardiac output due to the severity of the cardiac amyloidosis. Blood pressure can also decrease in amyloidosis due to the alteration of the autonomic nerve system and peripheral vascular resistance (30).

Among cardiac biomarkers, troponin is a well-known biomarker of ischaemic myocardial damage as well as a predictor of cardiovascular events and mortality (31). In amyloidosis, cardiac amyloid infiltration leads to the death of cardiomyocytes. Such myonecrosis combined to small-vessel ischemia induced by amyloid deposits lead to increased troponin levels in cardiac amyloidosis (32). Thus, troponin is an important marker for different types of amyloidosis, as demonstrated for ATTR-wt (18) and AL (16,17) and our study further extends troponin prognostic role to ATTRv. Natriuretic peptides, including BNP and its secreted N-terminal fragment NTproBNP, have also been widely reported as important prognostic factors in CA. Both are established markers of prognosis (as well as diagnosis) of patients with cardiovascular disease and heart failure (33-35). In amyloidosis, amyloid deposits may also produce regional mechanical stress by restricting myocyte motion and interfering with their cooperative movement (36). Natriuretic peptides are secreted by heart ventricles in response to myocardial stretching and have been shown to be correlated with LV filling pressure (37-39).

GGT was also identified as an influent prognosticator. GGT is a biomarker of hepatobiliary dysfunction (40) (normal GGT levels range of 0 to 30 UI/L for adults - the higher the level is, the greater the damage to the liver is, traditionally investigated in cirrhosis, hepatitis or liver cancer pathologies. GGT is correlated with most cardiovascular risk factors such as hypertension, diabetes and dyslipidemia (41-43). Studies also indicated its predictive prognosis role in cardiac diseases, regardless of risk factors, hepatic disease or alcohol consumption (43-45). Elevated GGT levels are very prevalent and predictive on prognosis among patients with mild chronic heart failure for instance (46) suggesting potential same observations in cardiac amyloidosis.

These results highlight the major importance of both left and right ventricular impairment's evaluation to estimate CA patients' prognosis. In short, what matters most to estimate CA prognosis or pathologies associated, seems to be the overall heart condition rather than the pathology diagnosed.

Complementary approaches to data analysis

On a statistical standpoint, the use of varied advanced statistical approaches allowed to test different models: a simple staging model based on decision tree analysis to illustrate patients' risk categories, or more precise models to give a more reliable estimation of one CA patient prognosis at 3 years post inclusion. In this respect, it is noticeable that the machine learning ensemble approach by random forest did not surpass the performance from Cox modelling. There is growing interest in using machine learning techniques because of their ability to deal with non-linearities and complex interactions. Yet, the present analysis did not retrieve improved performance from the random forest, a finding possibly due to the existence of influent factors in all patients, as previously discussed. This study highlights the ability of 'conventional' multivariate regression models for identifying independent predictors (47,48), with the added property of parsimony and good understanding of the key predictors at play for clinicians(49).

A noticeable variability of values has been reported for the optimal cut-offs for continuous characteristics (e.g. NT-proBNP) in previously published staging systems, including ours. Previous works generally relied either on Youden/ROC analysis with no account of time to event (15,19) or on distribution-based indices such as medians or quartiles (4,13). In the present analysis, we alternatively kept continuous variables in their original form whenever possible, so as to maximize prediction performance which could be hampered by categorization/dichotomization. When non-linear associations were identified, dichotomization relied on both survival decision tree analyses to identify optimal cut-offs, and consideration of previously published cut-offs. Also of note, we developed an online interface to allow a direct and easy computation by clinicians of the final score and associated predicted survival, as shown in **Central Illustration**. This allowed the preservation of the raw coefficients with no simplification required, while other staging systems relied on simplified 3- or 4- stages.

Study strengths and limitations

The strengths of this study are the multicentre and large study population for a rare disease, as well as the large replication cohort which allowed to externally validate all derived models. The differences observed in patients from the derivation and validation cohorts are worth discussing. Patients in the derivation cohort were notably found more symptomatic and with slightly more severe levels in cardiac biomarkers compared to the validation set. Despite this observation, discrimination of the proposed model remained good, as shown in Figure 4 and indicated by the externally validated C-index of 72.7%.

Conclusion

Using a large database of patients with cardiac amyloidosis, we developed and externally validate a global predictive model for CA prognosis, regardless of the amyloid status. We here provide a novel scoring system which proved both highly performant and easy to use in clinical practice thanks to a specifically designed online user interface, in a view to facilitate the early identification of the most-at-risk patients. CA are severe diseases and an early estimation of patients' prognosis is necessary to improve patients' management.

Perspectives

Competency in Medical Knowledge :

This study revealed that there is an interest in suggesting a global model, relevant for all CA subtypes. Among the candidate prognostic factors, hs-cTnT, NT-proBNP, SAP and GGT were the most predictive of mortality.

Translational Outlook :

A multivariate Cox proportional hazards model with 72.7% agreement (external validation) on 3-year survival was suggested and implemented in a web-based application as a prognostic assessment tool. Future prospect would be to get feedback from healthcare professionals on the use of this tool.

References

1. Kelly JW. Mechanisms of amyloidogenesis. *Nat Struct Biol* 2000;7:824-6.
2. Merlini G, Bellotti V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *N Engl J Med* 2003;349:583-96.
3. Buxbaum JN, Tagoe CE. The genetics of the amyloidoses. *Annu Rev Med* 2000;51:543-69.
4. Damy T, Jaccard A, Guellich A et al. Identification of prognostic markers in transthyretin and AL cardiac amyloidosis. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis* 2016;23:194-202.
5. Seward JB, Casacang-Verzosa G. Infiltrative cardiovascular diseases: cardiomyopathies that look alike. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:1769-79.
6. Di Bella G, Pizzino F, Minutoli F et al. The mosaic of the cardiac amyloidosis diagnosis: role of imaging in subtypes and stages of the disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2014;15:1307-15.
7. Damy T, Maurer MS, Rapezzi C et al. Clinical, ECG and echocardiographic clues to the diagnosis of TTR-related cardiomyopathy. *Open Heart* 2016;3:e000289.
8. Authors/Task Force m, Elliott PM, Anastakis A et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy: the Task Force for the Diagnosis and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2014;35:2733-79.
9. Tahir UA, Doros G, Kim JS, Connors LH, Seldin DC, Sam F. Predictors of Mortality in Light Chain Cardiac Amyloidosis with Heart Failure. *Sci Rep* 2019;9:8552.
10. Kyriakou P, Mouselimis D, Tsarouchas A et al. Diagnosis of cardiac amyloidosis: a systematic review on the role of imaging and biomarkers. *BMC Cardiovasc Disord* 2018;18:221.
11. Lane T, Fontana M, Martinez-Naharro A et al. Natural History, Quality of Life, and Outcome in Cardiac Transthyretin Amyloidosis. *Circulation* 2019;140:16-26.

12. Barrett CD, Dobos K, Liedtke M et al. A Changing Landscape of Mortality for Systemic Light Chain Amyloidosis. *JACC Heart Fail* 2019;7:958-966.
13. Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements. *J Clin Oncol* 2012;30:989-95.
14. Dispenzieri A, Gertz MA, Kyle RA et al. Serum cardiac troponins and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: a staging system for primary systemic amyloidosis. *J Clin Oncol* 2004;22:3751-7.
15. Palladini G, Barassi A, Klersy C et al. The combination of high-sensitivity cardiac troponin T (hs-cTnT) at presentation and changes in N-terminal natriuretic peptide type B (NT-proBNP) after chemotherapy best predicts survival in AL amyloidosis. *Blood* 2010;116:3426-30.
16. Palladini G, Sachchithanatham S, Milani P et al. A European collaborative study of cyclophosphamide, bortezomib, and dexamethasone in upfront treatment of systemic AL amyloidosis. *Blood* 2015;126:612-5.
17. Wechalekar AD, Schonland SO, Kastiris E et al. A European collaborative study of treatment outcomes in 346 patients with cardiac stage III AL amyloidosis. *Blood* 2013;121:3420-7.
18. Grogan M, Scott CG, Kyle RA et al. Natural History of Wild-Type Transthyretin Cardiac Amyloidosis and Risk Stratification Using a Novel Staging System. *J Am Coll Cardiol* 2016;68:1014-20.
19. Gillmore JD, Damy T, Fontana M et al. A new staging system for cardiac transthyretin amyloidosis. *Eur Heart J* 2018;39:2799-2806.
20. Cava W, Bauer C, Moore JH, Pendergrass SA. Interpretation of machine learning predictions for patient outcomes in electronic health records. *AMIA Annu Symp Proc* 2019;2019:572-581.
21. Arabameri A, Yamani M, Pradhan B, Melesse A, Shirani K, Tien Bui D. Novel ensembles of COPRAS multi-criteria decision-making with logistic regression, boosted regression tree, and random forest for spatial prediction of gully erosion susceptibility. *Sci Total Environ* 2019;688:903-916.

22. Lai H, Huang H, Keshavjee K, Guergachi A, Gao X. Predictive models for diabetes mellitus using machine learning techniques. *BMC Endocr Disord* 2019;19:101.
23. <https://www.ucl.ac.uk/amyloidosis/national-amyloidosis-centre>.
24. Witteles RM, Bokhari S, Damy T et al. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. *JACC Heart Fail* 2019;7:709-716.
25. FE H. Regression modeling strategies: with applications to linear models. Logistic Regression, and Survival Analysis. . Springer: New York, NY 2001.
26. Torsten Hothorn KH, and Achim Zeileis. Unbiased Recursive Partitioning: A Conditional Inference Framework. *Journal of Computational and Graphical Statistics* 2006;15:651-674.
27. Ishwaran H, Kogalur UB. Consistency of Random Survival Forests. *Statistics & probability letters* 2010;80:1056-1064.
28. Strobl C, Boulesteix AL, Kneib T, Augustin T, Zeileis A. Conditional variable importance for random forests. *BMC bioinformatics* 2008;9:307.
29. Schmid FA, Schlager O, Keller P et al. Prognostic value of long-term blood pressure changes in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017;19:837-842.
30. González-Duarte A, Barroso F, Mundayat R, Shapiro B. Blood pressure and orthostatic hypotension as measures of autonomic dysfunction in patients from the transthyretin amyloidosis outcomes survey (THAOS). *Autonomic neuroscience : basic & clinical* 2019;222:102590.
31. de Lemos JA, Drazner MH, Omland T et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. *JAMA* 2010;304:2503-12.
32. Miller WL, Wright RS, McGregor CG et al. Troponin levels in patients with amyloid cardiomyopathy undergoing cardiac transplantation. *The American journal of cardiology* 2001;88:813-5.
33. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Multi-biomarker risk stratification of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide, high-sensitivity C-reactive protein, and cardiac troponin T and I in end-stage renal disease for all-cause death. *Clin Chem* 2004;50:2279-85.

34. Manzano-Fernandez S, Januzzi JL, Boronat-Garcia M et al. Impact of kidney dysfunction on plasma and urinary N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in patients with acute heart failure. *Congest Heart Fail* 2010;16:214-20.
35. DeFilippi CR, Fink JC, Nass CM, Chen H, Christenson R. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide for predicting coronary disease and left ventricular hypertrophy in asymptomatic CKD not requiring dialysis. *Am J Kidney Dis* 2005;46:35-44.
36. Takemura G, Takatsu Y, Doyama K et al. Expression of atrial and brain natriuretic peptides and their genes in hearts of patients with cardiac amyloidosis. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:754-65.
37. Damy T, Deux JF, Moutereau S et al. Role of natriuretic peptide to predict cardiac abnormalities in patients with hereditary transthyretin amyloidosis. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis* 2013;20:212-20.
38. Gardner RS, Ozalp F, Murday AJ, Robb SD, McDonagh TA. N-terminal pro-brain natriuretic peptide. A new gold standard in predicting mortality in patients with advanced heart failure. *Eur Heart J* 2003;24:1735-43.
39. Kinnunen P, Vuolteenaho O, Ruskoaho H. Mechanisms of atrial and brain natriuretic peptide release from rat ventricular myocardium: effect of stretching. *Endocrinology* 1993;132:1961-70.
40. Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001;38:263-355.
41. Rantala AO, Lilja M, Kauma H, Savolainen MJ, Reunanen A, Kesaniemi YA. Gamma-glutamyl transpeptidase and the metabolic syndrome. *J Intern Med* 2000;248:230-8.
42. Perry IJ, Wannamethee SG, Shaper AG. Prospective study of serum gamma-glutamyltransferase and risk of NIDDM. *Diabetes Care* 1998;21:732-7.
43. Lee DH, Ha MH, Kim JH et al. Gamma-glutamyltransferase and diabetes--a 4 year follow-up study. *Diabetologia* 2003;46:359-64.
44. Lee DH, Silventoinen K, Hu G et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. *Eur Heart J* 2006;27:2170-6.

45. Dhingra R, Gona P, Wang TJ, Fox CS, D'Agostino RB, Sr., Vasan RS. Serum gamma-glutamyl transferase and risk of heart failure in the community. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30:1855-60.
46. Poelzl G, Eberl C, Achraimer H et al. Prevalence and prognostic significance of elevated gamma-glutamyltransferase in chronic heart failure. *Circ Heart Fail* 2009;2:294-302.
47. Tagliamonte SA, Baayen RH (2012) Models, forests, and trees of York English: was/were variation as a case study for statistical practice. *Lang Var Change* 24:135–178. <https://doi.org/10.1017/S0954394512000129>.
48. Austin PC, Harrell FE, Jr., Steyerberg EW. Predictive performance of machine and statistical learning methods: Impact of data-generating processes on external validity in the "large N, small p" setting. *Statistical methods in medical research* 2021:9622802211002867.
49. Frank E. Harrell, Jr. *Regression Modeling Strategies, General Aspects of Fitting Regression Models.*

Table 1. Patients' characteristics in the derivation and validation sets.

		Derivation cohort N = 1,106 ¹	Validation cohort N = 621 ¹	p-value ²
Amyloid type	AL	343 (31%)	228 (37%)	0.003
	ATTRv	256 (23%)	161 (26%)	
	ATTRwt	507 (46%)	232 (37%)	
Age, years	Continuous	74 (\pm 12)	75 (\pm 11)	0.392
	>60	959 (87%)	555 (89%)	0.110
Gender, males		813 (74%)	458 (74%)	0.955
NYHA	I	163 (15%)	89 (14%)	<0.0001
	II	473 (43%)	396 (64%)	
	III	380 (34%)	132 (21%)	
	IV	90 (8%)	4 (1%)	
SBP (mmHg)	Continuous	124 (\pm 21)	124 (\pm 22)	0.919
	<110	299 (27%)	130 (21%)	0.005
NT-proBNP (ng/L)	Continuous	2951 (1269;5998)	2464 (1047;5368)	0.005
	>4000	433 (39%)	203 (33%)	0.008
hs-cTnT (ng/L)	Continuous	63 (38;97)	59 (33;94)	0.068
	>80	376 (34%)	199 (32%)	0.425
eGFR (ml/min/1.73m²)	Continuous	60 (46;78)	65 (50;85)	<0.0001
	<30	86 (8%)	37 (6%)	0.173
Kappa/Lambda ratio	Continuous	1 (1;1)	1 (1;2)	<0.0001
	<0.26 or >1.65	311 (28%)	319 (51%)	<0.0001
Bilirubin (μmol/L)	Continuous	10 (7;16)	11 (7;17)	0.479
	>15	280 (25%)	188 (30%)	0.028
GGT (IU/L)	Continuous	76 (34;172)	66 (29;159)	0.020
	>75	554 (50%)	288 (46%)	0.146
ALT (IU/L)	Continuous	24 (18;34)	26 (20;35)	0.004
	>65	39 (4%)	21 (3%)	1.000
Heart rate (bpm)	Continuous	76 (\pm 15)	73 (\pm 15)	0.001
	>85	232 (21%)	106 (17%)	0.050
LVEF (%)	Continuous	51 (\pm 13)	51 (\pm 11)	0.757
	<55	658 (59%)	407 (66%)	0.013
LV global strain (absolute value)	Continuous	11 (\pm 4)	13 (\pm 5)	<0.0001
	<10	475 (43%)	201 (32%)	<0.0001
Interventricular septum (mm)	Continuous	17 (\pm 4)	15 (\pm 3)	<0.0001
	>12	971 (88%)	503 (81%)	<0.0001

¹Statistics presented: n (%); Mean (SD) or Median (interquartile range)

²Statistical tests performed: Fisher's Exact Test for Count Data with simulated p-value (based on 2000 replicates); Wilcoxon rank-sum test; Fisher's Exact Test for Count Data

Table 2. Patients' characteristics by amyloid status in the derivation and validation sets.

	AL			ATTR			ATTRwt		
	Derivation cohort (N=343)	Validation cohort (N=228)	p-value ²	Derivation cohort (N=256)	Validation cohort (N=161)	p-value ²	Derivation cohort (N=507)	Validation cohort (N=232)	p-value ²
Age, years	Continuous	67 (±11)	0.040	70 (±12)	74 (±11)	<0.001	82 (±7)	82 (±7)	0.943
Gender, males	>60	250 (73%)	0.139	204 (80%)	144 (89%)	0.010	505 (100%)	232 (100%)	1.000
NYHA	I	207 (60%)	0.930	169 (66%)	108 (67%)	0.832	437 (86%)	214 (92%)	0.020
	II	40 (12%)	<0.001	61 (24%)	17 (11%)	<0.001	62 (12%)	18 (8%)	<0.001
	III	123 (36%)		104 (41%)	98 (61%)		246 (49%)	165 (71%)	
	IV	134 (39%)		77 (30%)	44 (27%)		169 (33%)	48 (21%)	
SBP (mmHg)	Continuous	46 (13%)		14 (5%)	2 (1%)		30 (6%)	1 (0%)	
	<110	115 (±20)	0.002	124 (±20)	125 (±27)	0.240	129 (±20)	126 (±18)	0.019
	>110	150 (44%)	<0.001	59 (23%)	31 (19%)	0.393	90 (18%)	36 (16%)	0.527
	>180	4110 (1714;8898)		1898 (463;4059)	2478 (1343;4976)	0.001	3104 (1578;5528)	2868 (1505;5322)	0.161
hs-cTnT (ng/L)	Continuous	173 (50%)	<0.001	64 (25%)	49 (30%)	0.258	196 (39%)	77 (33%)	0.163
	>4000	70 (39;118)	0.002	52 (25;83)	62 (40;96)	0.001	64 (42;91)	59 (39;82)	0.026
eGFR (ml/min/1.73m ²)	Continuous	143 (42%)	0.080	70 (27%)	57 (35%)	0.101	163 (32%)	64 (28%)	0.230
	<30	62 (45;82)	0.008	65 (47;88)	69 (54;87)	0.316	58 (45;72)	61 (48;78)	0.024
Kappa/Lambda ratio	Continuous	40 (12%)	0.787	18 (7%)	5 (3%)	0.122	28 (6%)	8 (3%)	0.271
	<0.26 or >1.65	0 (0;1)	0.001	1 (1;1)	2 (1;2)	<0.001	1 (1;1)	2 (1;2)	<0.001
Bilirubin (µmol/L)	Continuous	259 (76%)	0.208	15 (6%)	73 (45%)	<0.001	37 (7%)	85 (37%)	<0.001
	>15	8 (5;13)	0.004	10 (7;16)	11 (8;18)	0.127	11 (8;17)	13 (10;19)	<0.001
GGT (IU/L)	Continuous	67 (20%)	0.585	66 (26%)	51 (32%)	0.218	147 (29%)	97 (42%)	0.001
	>75	65 (31;154)	0.007	65 (28;183)	78 (32;159)	0.358	87 (42;190)	84 (34;185)	0.221
ALT (IU/L)	Continuous	158 (46%)	0.039	120 (47%)	82 (51%)	0.423	276 (54%)	121 (52%)	0.579
	>65	24 (17;35)	0.638	25 (18;33)	29 (21;38)	<0.001	24 (18;33)	25 (20;32)	0.121
Heart rate (bpm)	Continuous	19 (6%)	0.057	7 (3%)	13 (8%)	0.018	13 (3%)	3 (1%)	0.414
	>85	80 (±14)	0.049	73 (±13)	72 (±18)	0.469	74 (±15)	69 (±13)	<0.001
LVEF (%)	Continuous	104 (30%)	0.086	43 (17%)	28 (17%)	0.894	85 (17%)	24 (10%)	0.025
	<55	53 (±12)	0.076	51 (±14)	47 (±11)	0.002	49 (±12)	49 (±10)	0.729
LV global strain (absolute value)	Continuous	177 (52%)	0.443	146 (57%)	126 (78%)	<0.001	335 (66%)	171 (74%)	0.041
	<10	12 (±4)	<0.001	12 (±5)	11 (±4)	0.032	10 (±4)	12 (±4)	<0.001
Interventricular septum (mm)	Continuous	143 (42%)	<0.001	101 (39%)	70 (43%)	0.474	231 (46%)	78 (34%)	0.002
	>12	15 (±4)	<0.001	16 (±5)	16 (±3)	0.559	18 (±3)	16 (±2)	<0.001
		284 (83%)	<0.001	205 (80%)	150 (93%)	<0.001	482 (95%)	216 (93%)	0.300

¹Statistics presented: Mean (SD), % ; ²Statistical tests performed: Kruskal-Wallis test; Fisher's Exact Test for Count Data with simulated p-value (based on 2000 replicates)

Table 3. Predictors for OS from progression - univariate and multivariate Cox proportional hazard model, training set (N=1106)

		<i>Univariate analysis</i>		<i>Multivariate analysis</i>	
		HR (CI95%)	P-value	aHR (CI95%)	p-value
Amyloid Type	AL	1.00 (ref)	-	1.00 (ref)	-
	ATTRv	0.42 (0.32;0.56)	<0.001	0.59 (0.41;0.85)	0.004
	ATTRwt	0.58 (0.46;0.72)	<0.001	0.69 (0.50;0.95)	0.024
Age, years	Continuou s	1.00 (1.00;1.01)	0.289		-
	>60	1.28 (0.93;1.76)	0.129		
Gender, males		1.17 (0.92;1.48)	0.200		-
NYHA	I	1.00 (ref)	-	1.00 (ref)	-
	II	1.79 (1.18;2.70)	0.006	1.33 (0.88;2.02)	0.180
	III	3.55 (2.38;5.31)	<0.001	1.76 (1.16;2.67)	0.008
	IV	6.82 (4.35;10.69)	<0.001	2.26 (1.41;3.62)	0.001
SBP (mmHg)	Continuou s	0.97 (0.97;0.98)	<0.001		-
	<110	2.94 (2.40;3.61)	<0.001	1.98 (1.60;2.46)	<0.001
NT-proBNP (ng/L)	Continuou s	1.00 (1.00;1.00)	<0.001		-
	>4000	3.85 (3.11;4.76)	<0.001	1.41 (1.09;1.83)	0.008
hs-cTnT (ng/L)	Continuou s	1.01 (1.01;1.01)	<0.001		-
	>80	4.37 (3.54;5.39)	<0.001	2.29 (1.80;2.91)	<0.001
eGFR (ml/min/1.73m2)	Continuou s	0.98 (0.98;0.99)	<0.001	0.99 (0.99;1.00)	0.009
	<30	1.99 (1.45;2.72)	<0.001		-
Kappa/Lambda ratio	Continuou s	1.00 (1.00;1.00)	<0.001		-
	<0.26 or >1.65	1.93 (1.57;2.38)	<0.001	1.28 (0.95;1.71)	0.106
Bilirubin (µmol/L)	Continuou s	1.03 (1.02;1.04)	<0.001	1.02 (1.00;1.03)	0.004
	>15	2.55 (2.07;3.15)	<0.001		-
GGT (IU/L)	Continuou s	1.00 (1.00;1.00)	<0.001		-
	>75	2.44 (1.97;3.04)	<0.001	1.37 (1.07;1.75)	0.011
ALT (IU/L)	Continuou s	1.01 (1.00;1.01)	0.003		-
	>65	2.16 (1.38;3.40)	0.001		-
Heart rate (bpm)	Continuou s	1.02 (1.01;1.02)	<0.001	1.01 (1.00;1.01)	0.130
	>85	1.65 (1.31;2.07)	<0.001		-
LVEF (%)	Continuou s	0.97 (0.96;0.98)	<0.001		-
	<55	2.18 (1.73;2.74)	<0.001		-
LV global strain (absolute value)	Continuou s	0.87 (0.85;0.90)	<0.001	0.97 (0.94;1.00)	0.059
	<10	2.65 (2.15;3.27)	<0.001		-
Interventricular septum (mm)	Continuou s	1.04 (1.01;1.07)	0.002		-
	>12	1.80 (1.25;2.58)	0.002		-

Table 4. Discrimination c-indexes performance indices of the models built (internal and external validation performances).

	Training set (%)	External validation set (%)
Multivariate regression model (Cox)	78.7	72.7
Survival random forest	82.5	71.7
Single tree by recursive partitioning	71.2	67.2

Table 5. Discrimination c-indexes of the models built according to amyloid status (validation set).

<i>Study population considered for prognostic model derivation</i>	Multivariate regression model (Cox model)	Single tree by recursive partitioning model	Survival random forest model
AL only	0.69	0.67	0.70
ATTRv only	0.64	0.51	0.68
ATTRwt only	0.64	0.67	0.69

Figure 1. Kaplan–Meier curves of overall survival from progression of patients according to amyloid status.

Results are given for the derivation (panel A) and validation sets (panel B). OS from progression curves shows in y axis the survival probability and in x axis the time since progression expressed in days.

Log-rank tests were performed to assess significance for group comparison in both cohorts ($p < 0.0001$ in derivation cohort and $p = 0.00032$ in validation cohort).

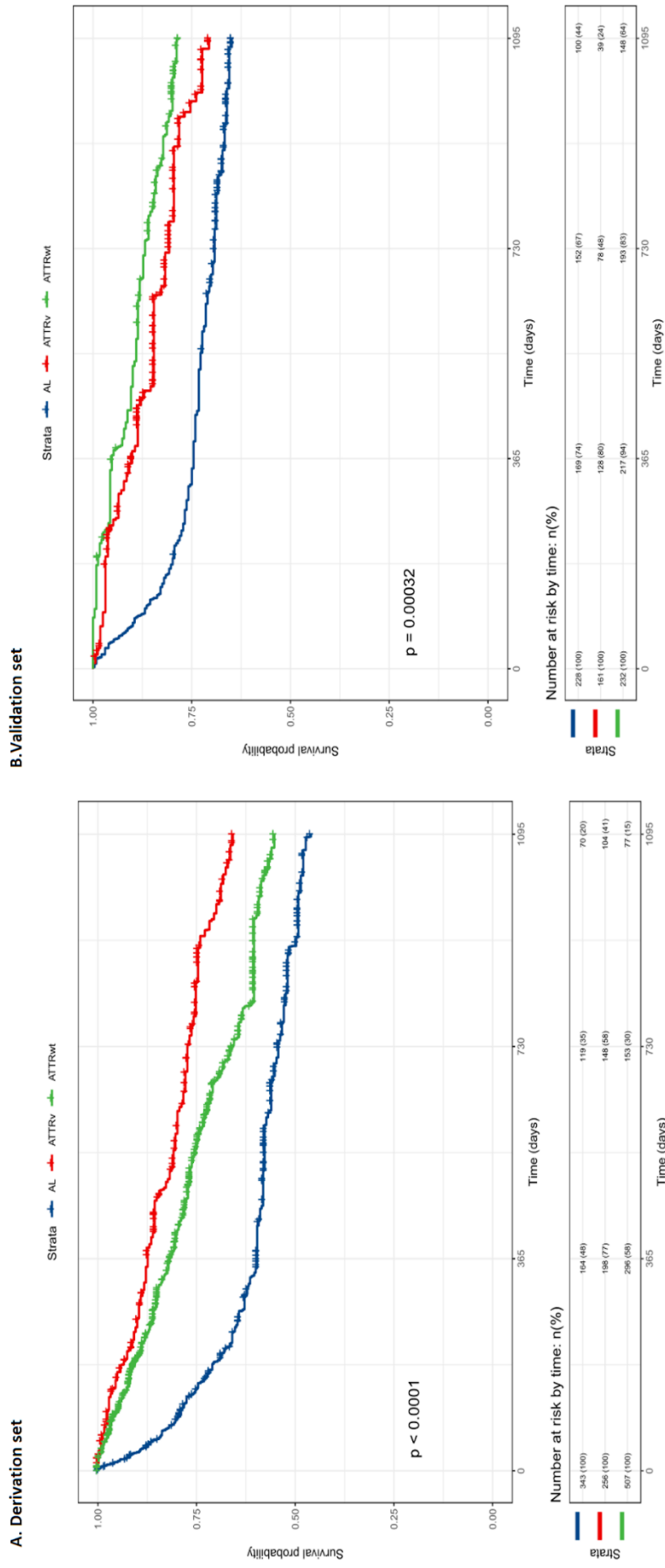


Figure 2. Results for single decision tree by recursive partitioning analysis.

The terminal nodes are represented by squares, which contain the number of patients in each group. Four risk categories were computed from the seven group: very high risks (merging groups 6, 7 and 8, red), high risks (merging groups 4 and 5, orange), intermediate risks (merging groups 2 and 3, yellow), and low risks (group 1, green). OS from progression curves shows in x-axis the time since progression (days) and in y-axis the survival probability

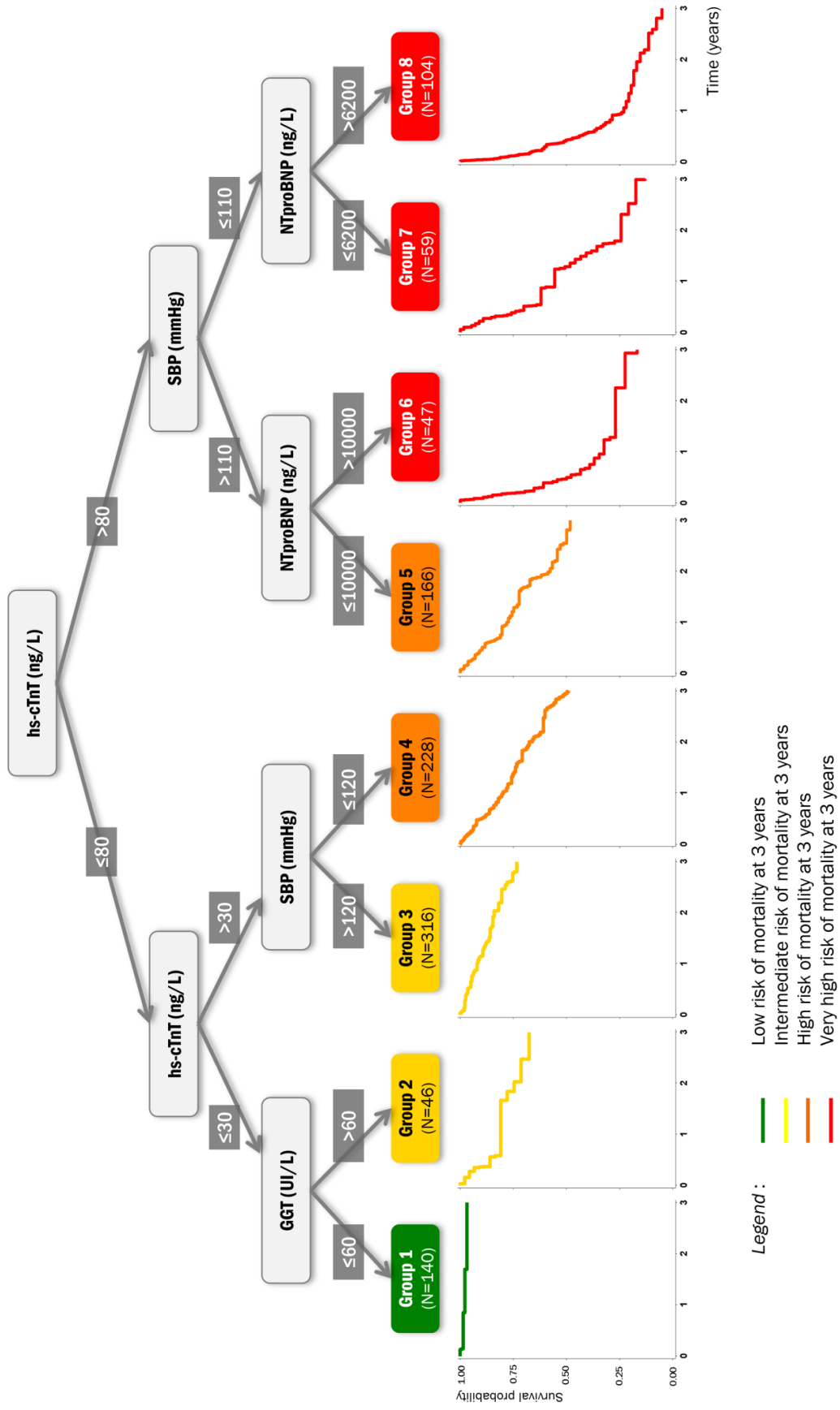


Figure 3. Selected predictors of overall survival from progression ranked by relative variable importance measure using the random survival forest algorithm.

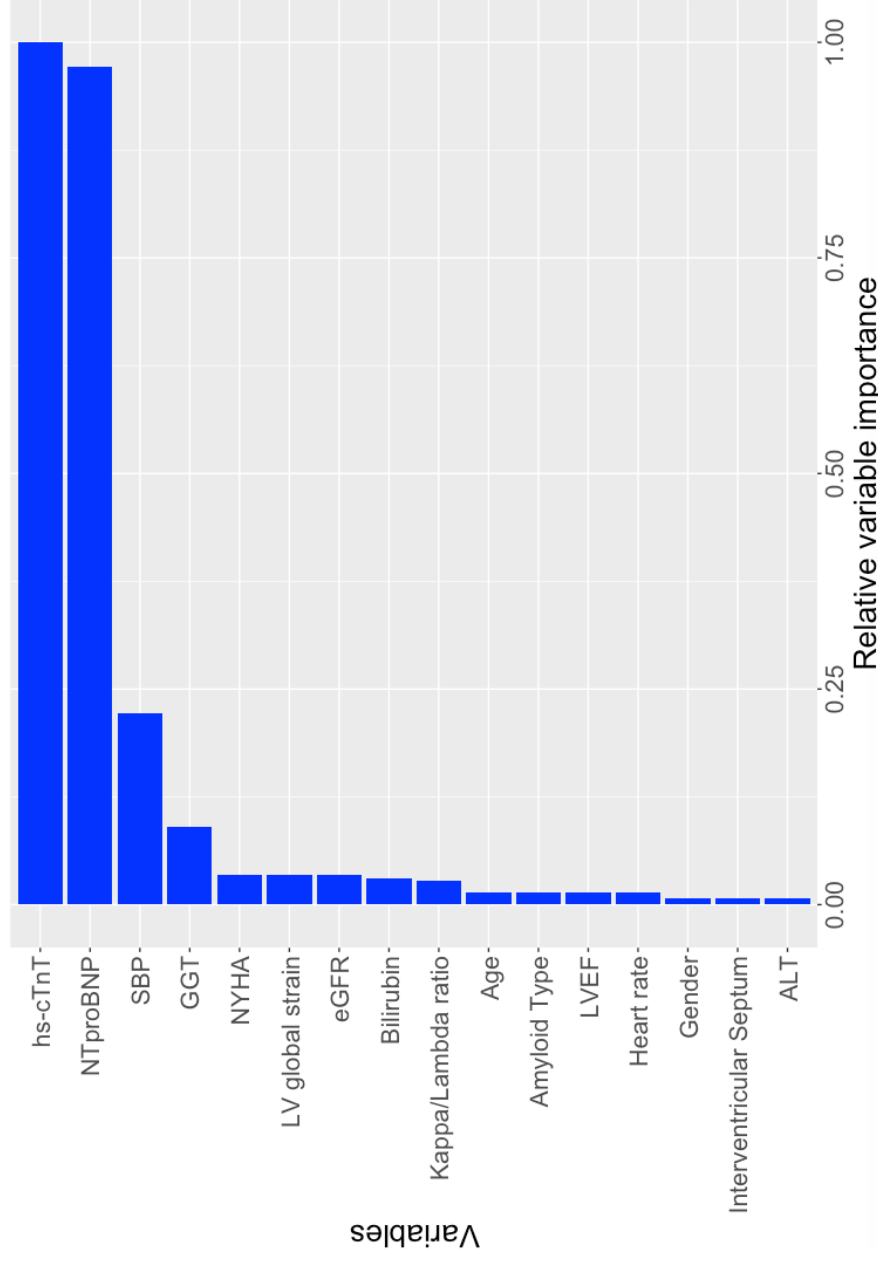
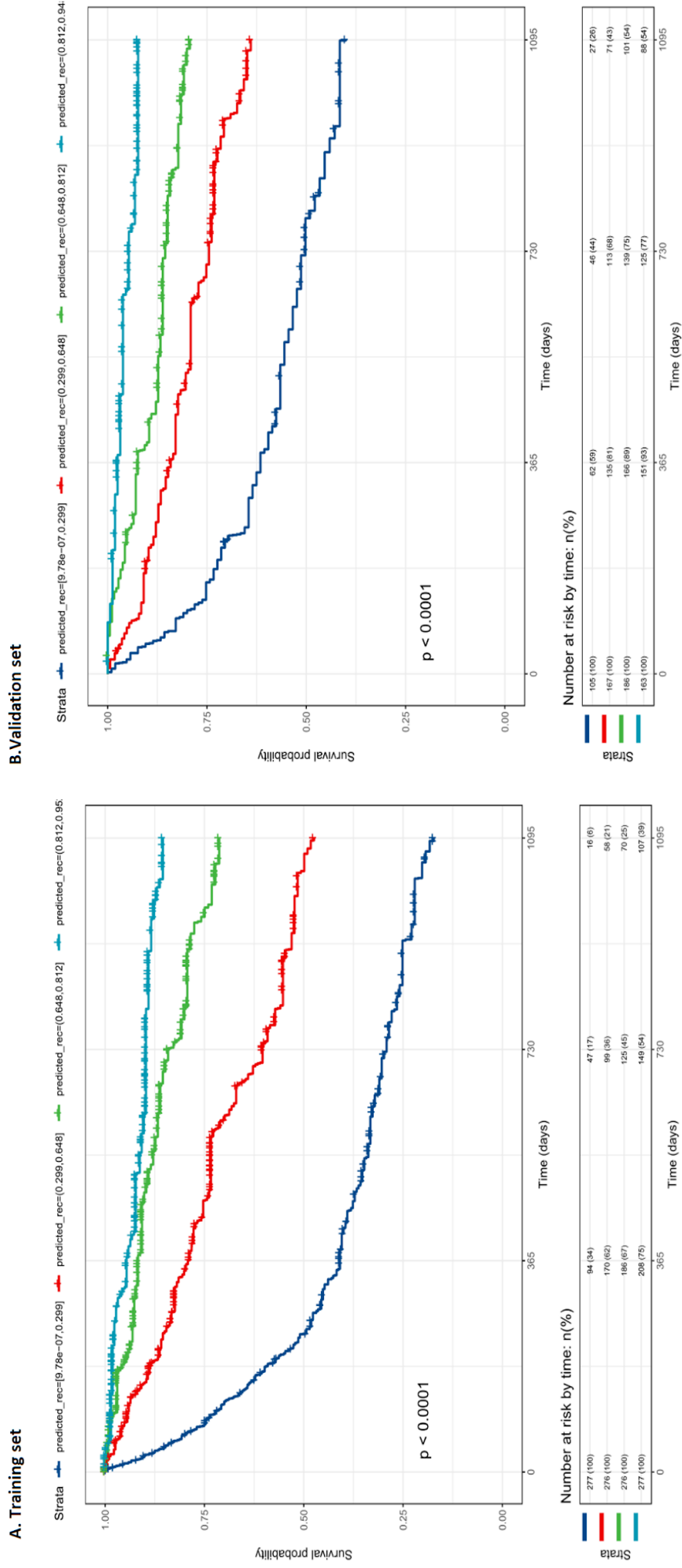


Figure 4. Kaplan–Meier curves of overall survival from progression of patients according to predicted probability class by multivariate prognostic model. Results are given for the derivation (panel A) and validation sets (panel B). OS from progression curves shows in y axis the survival probability and in x axis the time since progression expressed in days.



Central Illustration. Outlook of the model implemented as an available free web-application, for CA 3-years prognosis estimation whatever the type (AL, ATTRv, ATTRwt).

Amylo-predict

Interactive tool for 3-year survival prediction in patients with cardiac amyloidosis

Amyloid Type	<input type="text" value="AL"/>
NYHA	<input type="text" value="I"/>
SBP (mmHg) <110	<input type="text" value="No"/>
Kappa/Lambda ratio <0.26 or >1.65	<input type="text" value="No"/>
NTproBNP (ng/L) >4000	<input type="text" value="No"/>
Troponin (ng/L) >80	<input type="text" value="No"/>
GGT (IU/L) >75	<input type="text" value="No"/>

eGFR (ml/min/1.73m²)	<input type="text" value="90"/>
Bilirubin (umol/L)	<input type="text" value="5"/>
Heart rate (bpm)	<input type="text" value="75"/>
LV global strain (absolute)	<input type="text" value="11"/>

