COMPTE RENDU DU « CEIR »
COMITE ETHIQUE INTERNE DE LA RECHERCHE

du 28 novembre 2024

Présents :

- En distanciel : Docteurs Michael GHEZ (DIM), Jean-Simon RECH (Médecin)
- En présentiel : Mesdames Rahamia AHAMADA (DRC), Lucie TOULEMONDE (DRC), Messieurs François BLACHERE (Qualité / Affaires juridique), Christian DUCHENE (DRC), Docteurs Marc BOURLIERE (Médecin), Damien BRUN (Pharmacien), Pierre GRIMALDI (Pharmacien), Maud RIGHINI (Ethique médicale), Roger ROSARIO (Médecin)

Absents excusés :

- Monsieur Patrick D'ANGIO (Usagers), Mesdames Alexandra DANGUIRAL (Paramédical) et Déborah SONIGOU (Qualité / Affaires juridique)

Présentation des projets et avis du comité

3 projets d'études ont été présentés par leurs investigateurs.

🗁 CEIR_SJM_2024_19 - Etude TAILORED HP

Présentée par le Dr Julien SEITZ

<u>Comparaison de l'ablation de FA sur mesure (« Tailored ») avec cathéters de radiofréquence classique et des cathéters Haute Puissance</u>

La FA persistante est un problème de santé publique. L'ablation de la FA par isolement des veines pulmonaires (IVP) est efficace dans les formes paroxystiques mais son efficacité dans les formes persistantes plafonne autour de 50% après plusieurs procédures.

Récemment, l'essai clinique randomisé TAILORED-AF (NCT04702451) a démontré pour la première fois la supériorité de procédures "sur mesure" (de type TAILORED-AF) de l'ablation de la fibrillation auriculaire persistante (FA) en ciblant la dispersion, identifiée par un logiciel d'intelligence artificielle (IA), par rapport à une stratégie IVP uniquement[1]. Néanmoins les durées des procédures de type TAILORED-AF sont à peu près 3 fois plus longues que les procédures classiques IVP ce qui est un frein à l'adoption.

Ce logiciel d'intelligence artificielle vise à assister les rythmologues dans l'identification de zones spécifiques responsables des troubles du rythme cardiaque.

Récemment, un cathéter à détection de force de contact optimisé pour l'ablation par radiofréquence (RF) à très haute puissance et à courte durée (HP) à température contrôlée a démontré (Qdot- Biosense Webster) son innocuité et son efficacité pour l'ablation de la fibrillation auriculaire par IVP en réduisant les durées de procédures. Son évaluation dans le cadre de procédures de type TAILORED-AF n'a jamais été réalisée.

Nous voulons mener une étude pilote monocentrique, non randomisée, auprès de patients atteints de FA persistante ayant subi une ablation une première ablation par cathéter de type TAILORED-AF consistant en une ablation par dispersion spatiotemporelle guidée par IA. L'idée est de comparer les caractéristiques procédurales et les résultats aigus de cette cohorte de patients (cohorte HP) à un sous-groupe de patients inclus dans l'étude TAILORED-AF qui ont été randomisés pour une ablation par dispersion avec une variété de cathéters d'ablation classiques (cohorte non HP).

L'**objectif** de la présente étude est d'évaluer la réduction du temps de procédure avec l'utilisation d'un cathéter HP pour une approche d'ablation de la FA persistante de type TAILORED-AF par rapport aux procédures TAILORED-AF avec cathéters non HP.

Taille de la population : 34 patients

Population cible : patients ayant bénéficié d'une ablation avec le catheter Qdot entre décembre 2022 et octobre 2024.

Procédure : Lors de la procédure, un logiciel de dispersion spatiotemporelle guidé par IA a été utilisé pour mettre en évidence les régions de dispersion en temps réel. Une cartographie biatriale électro-anatomique a été obtenue. Ensuite, l'IPV et l'ablation par dispersion ont été réalisées avec le cathéter HP en utilisant une puissance maximale adaptée à la région.

Liste des données recueillies :

- Des données épidémiologiques : âge, sexe, taille, poids, comorbidités, type d'arythmie, antécédent d'ablation etc…
- Des données en rapport avec la procédure seront évaluées : matériel utilisé, durées de procédure, de radiofréquence, de fluoroscopie, effet de l'ablation (arrêt du trouble du rythme par l'ablation, réalisation ou non d'un choc électrique), protocole d'ablation réalisé, type de tachycardies ablatées, complications opératoires éventuelles etc…

Les données des patients de la cohorte avec catheter HP proviennent de l'hôpital Saint Joseph, et les données patientes de la cohorte avec cathéter non HP proviennent de Volta Medical (étude TAILORED-AF)

Statistiques : Cette étude descriptive

Discussion globale :

Discussion autour de la rédaction du critère d'inclusion qui mentionne initialement les patients « candidats » à une ablation de FA persistante. Ce terme de « candidats » laisse supposer que des patients n'ayant pas encore eu d'ablation pourraient être inclus dans l'étude. Nous avons demandé à

ce que le critère d'inclusion précise que seuls les patients ayant bénéficié d'une ablation avec le cathéter Qdot puissent être inclus.

Nous avons également demandé à ce que la liste des données recueillies soit exhaustive et que le terme « etc … » soit supprimé.

Discussion autour de l'implication de la société *Volta médical* dans cette étude, qui était initialement mentionnée comme destinataire des données pour la réalisation des statistiques et des analyses (de conflit d'intérêt). Il a été précisé par l'investigateur que la société *Volta médical* ne récupèrerait aucune donnée et n'effectuerait aucune analyse. Nous avons demandé à ce que les mentions à la société *Volta médical* soient supprimées du résumé, à l'exception de celles expliquant que l'IA a été développée par cette société.

Nous avons aussi demandé que la méthode d'information des patients soit cohérente avec le corps du résumé « Information individuelle ».

Afin de d'analyser au mieux les données des deux cohortes, de pouvoir les comparer entre elles et d'en tirer des conclusions exploitables, la question apparier les données a été soulevée. L'appariement des données a été accepté par l'investigateur. Une modification du résumé en ce sens est donc attendue.

AVIS DU CEIR

Avis favorable sous réserve de modifications du résumé(cf) qui seront vérifiés.

🗁 CEIR_SJM_2024_20 - Etude Pression artérielle peropératoire et AKI en chirurgie vasculaire complexe

Présentée par le Dr Panayota KAPESSIDOU GUNTZ

<u>Effet de la Pression Artérielle Moyenne sur la survenue de l'insuffisance rénale aiguë postopératoire dans la chirurgie complexe de l'aorte par endoprothèse vasculaire. Etude rétrospective, observationnelle</u>

Au cours des dernières années, la chirurgie complexe de l'aorte thoracique et abdominal par endoprothèse vasculaire, de type TEVAR, F/BEVAR, et EVAR, est devenue de plus en plus un pilier du traitement des maladies, telles que les anévrismes et les syndromes aortiques aigus.

Bien qu'elles soient moins invasives que la chirurgie classique par tomie, ces procédures sont associées à une morbi/mortalité élevée, comprenant notamment l'ischémie médullaire (IM) postopératoire, la cardiopathie ischémique (CMi), et l'insuffisance rénale (IR), qui peut impacter considérablement le domaine de soins de santé (1).

Nombreux facteurs de risque ont été identifiés dans ce contexte, dont la gestion hémodynamique périopératoire de ces patients (1).

Cependant, actuellement, les mesures hémodynamiques optimales visant à prévenir les principales complications après des procédures endovasculaires complexes, sont débattues (2).

En ce qui concerne le risque d'IM, les principales stratégies préconisent l'augmentation de la pression artérielle moyenne (PAM) > 90 mm Hg, afin d'optimiser la pression de perfusion médullaire, notamment après TEVAR (3).

En revanche, la littérature est divergente à propos du seuil optimal de PAM périopératoire dans le cadre du risque d'IR (2).

Contrairement à la valeur seuil recommandée de 65 mm Hg afin de prévenir la lésion myocardique postopératoire, la PAM nécessaire pour préserver la fonction et l'autorégulation rénale est très probablement d'environ 75 mm Hg (60 à 80 mm Hg) (4).

A contrario, des niveaux de pression artérielle plus élevés maintenus par les catécholamines, comme ceux proposés dans le cadre de l'IM, ont été associés à une détérioration de la fonction rénale chez les patients présentant un choc septique (3).

Cela laisse suggérer que non seulement l'hypotension mais également l'hypertension peuvent être nocives.

De plus, le niveau de la PAM optimal peropératoire n'a pas été étudié de manière spécifique en tant que prédicteur d'un déclin précoce de la fonction rénale dans le contexte de cette chirurgie (4).

Le but de notre travail est d'investiguer spécifiquement l'effet de la PAM sur l'apparition de l'insuffisance rénale aigüe postopératoire dans la chirurgie complexe de l'aorte par endoprothèse vasculaire. En outre, nous proposons d'examiner son impact sur la morbidité et mortalité postopératoire.

Afin de mettre en évidence un potentiel effet de la PAM selon sa valeur « cut-off », sur l'IR aiguë post-opératoire, nous allons comparer les résultats entre nos deux populations et évalué deux objectifs.

Objectifs et critères

L'objectif primaire est de déterminer l'impact de la PAM sur l'IR aiguë post-opératoire.

Le critère de jugement principal : impact de la PAM sur l'apparition d'IRA post-opératoire

Définition de la PAM : sera définie selon la formule « PAM = (PAS + 2 x PAD) / 3 » ; sera analysée en tant que

i) valeur moyenne pondérée dans le temps (« TWA-MAP : time-weighted average mean arterial pressure » ; « area under the curve »),

ii) pour la durée de temps cumulée (en minutes).

Définition de l'IR : l'insuffisance rénale, sera définie selon les critères KDIGO (www.kdigo.org) sur base du taux de créatinine, à savoir, augmentation de 50% ou de 0.3 mg/dl durant les deux premiers jours postopératoires.

L'objectif secondaire est d'analyser et comparer l'impact de deux gammes (range) de PAP en peropératoire sur la morbi/mortalité postopératoire et la durée du séjour à l'hôpital.

Les critères de jugement secondaires :

1. Morbidités cardiovasculaires : troponine J0 (à l'admission en REC), administration d'agents sympathicomimétiques (Levophed, Dobutamine) pour une durée de plus de 3h, fibrillation atriale (FA), décompensation cardiaque (FEVG et FEVD).
2. Morbidité neurologique : AVC, ischémie spinale. ischémie mésentérique.

3. Morbidité hémorragique : Hb, pertes sanguins, transfusion (CG, PFC, plaquettes, autres), reprise chirurgicale.
4. Durée d'IOT (nombre de jours d'intubation).
5. Durée de séjour en REC et durée d'hospitalisation totale, en jours.
6. Décès.

Taille de la population : XXX

Population cible : Patients ayant bénéficié d'une cure d'anévrisme thoracique et/ou abdominal par endoprothèse vasculaire entre janvier 2022 et juin 2024.

Méthode :

Après avoir reçu l'accord du Comité d'Ethique de l'établissement, nous allons examiner les dossiers de l'ensemble des patients opérés, précédemment inclus dans la base de données informatisée Diane du service d'Anesthésie – Réanimation cardiovasculaire et de Chirurgie vasculaire, pour la période d'étude répondant aux critères d'inclusion et de non-inclusion.

Nous allons diviser notre population en 2 groupes selon la PAM : PAM < 90 mm Hg et PAM ≥ 90 mm Hg. Le « cut-off » a été délimité sur base de la littérature (6, 7).

Liste des données recueillies :

- Démographiques : âge, sexe, poids, taille, BMI.
- Traitement : IEC, sartans, IC, diurétiques, BB, statines, anticoagulants/ antiagrégants.
- Comorbidités : Hb/anémie, HTA, CMI, IC, IR, AOMI, diabète, BPCO, tabac, dyslipidémie FA, atcds de chirurgie cardiaque, atcds de chirurgie Ao.
- Caractéristiques chirurgicales : durée chirurgie, durée globale du clampage, clampage supra ou infra rénal, volume du produit de contraste, diamètre de l'anévrisme, type de prothèse (F/BEVAR, TEVAR, EVAR), sténose artère rénale > 50%, échec de procédure.
- Variables peropératoires et anesthésiques : TA systolique, TA diastolique, PAM, Pression pulsée PP (TAS -TAD), FC, FiO2 /pO2 (gazo), liquide de perfusion (cristalloïdes/colloïdes/alburex ; type et volume), vasopresseurs (dose totale, nbre d'administrations, type), diurétiques, pertes sanguines ou transfusion.
- Autres variables : NT pro-BNP, créatinine et urée (J-1, J0, J1, J2), protides, albumine, GFR, FEVG, FEVD, diurèse, dialyse, ischémie mésentérique, ischémie MI, CRP/Sepsis, lactate (J0, J1, J2), CK, myoglobine, détresse respiratoire.

Analyse des données :

Afin de comparer nos deux groupes, PAM < 90 mm Hg et PAM ≥ 90 mm Hg, un score de propension sera réalisé sur base de critères suivants : âge, sexe, taille, poids, BMI, créatinine préopératoire, comorbidités et traitements, FE préopératoire.

Une différence standardisée absolue inférieure à 10-15% sera requise en sortie de score de propension afin d'établir l'égalité entre les deux groupes sur les covariées prises en compte. Les moyennes et écarts-types après score de propension seront présentés pour chaque groupe. Dans un deuxième temps, des analyses de régression linéaire pour les variables continues ou des analyses de régression logistique pour les variables discrètes seront effectuées sur les variables dépendantes, à l'aide du package R Survey, dans lesquelles seront incluses : i) l'effet du groupe (PAM < 90 mm Hg et PAM ≥ 90

mm Hg), ii) les variables présentes dans le score de propension et liii) le poids obtenu via le score de propension.

Les résultats statistiques seront présentés sous la forme de moyenne et d'écart-type pour les variables continues et de pourcentage pour les variables discrètes. L'étude comparant de multiples variables, la p-valeur sera corrigée par la méthode de Bonferroni. Le package R Survey inclut les erreurs standards corrigées d'Huber-White, qui maintient les erreurs non biaisées en cas d'hétérogénéité des résidus.

Discussion globale :

Il a été demandé à l'investigateur de définir un nombre de patients estimés pour cette étude. Une population d'environ 46 patients est prévue.

La population cible étant les patients « consécutifs » ayant bénéficié d'une cure d'anévrisme thoracique et/ou abdominal par endoprothèse vasculaire entre janvier 2022 et juin 2024, nous avons demandé à ce que le terme « consécutif » soit ajouté.

Au vu du calendrier prévisionnel de cette étude, une discussion autour de la diminution du nombre de critères de jugement secondaires a eu lieu. Il a été décidé avec l'investigateur de supprimer certains critères de morbidités cardiovasculaires, neurologiques et hémorragiques.

Nous avons aussi demandé que la méthode d'information des patients soit cohérente avec le corps du résumé « Information individuelle ».

Une longue discussion sur la pertinence de l'observation de l'impact de la Pression Arterielle Moyenne sur l'IRA post-opératoire a eu lieu. L'investigateur nous a bien indiqué l'importance pour les anesthésistes-réanimateurs d'avoir une valeur cible de PA lors des interventions. Nous avons cependant soulevé qu'une séparation des patients en fonction de l'infériorité ou la supériorité de la PA à 90mmHg ne permettait pas de créer des cohortes homogènes (certains patients peuvent une PAM de 45mmHg et d'autres de 85mmHg, et se trouver dans la même cohorte tout de même). Nous avons suggéré d'utiliser l'aire sous courbe de la PA durant l'intervention à la place, ce qui a été accepté par l'investigateur. La méthode d'analyse des données se trouve donc impactée par cette modification et une mise en conformité du résumé est donc nécessaire.

AVIS DU CEIR

Avis favorable sous réserve de modifications du résumé(cf) qui seront vérifiés.

🗁 CEIR_SJM_2024_21 - Etude REBOOT AF

Présentée par le Dr Julien SEITZ

Évaluation rétrospective multicentrique d'une stratégie d'ablation par électrogramme adaptée au patient à l'aide d'un logiciel d'intelligence artificielle dans les procédures répétées d'ablation de la fibrillation auriculaire

Bien que l'isolement de la veine pulmonaire (IVP) soit l'approche de référence[1] pour le traitement de la fibrillation auriculaire (FA), son efficacité dans le traitement de la FA persistante plafonne autour de 50%[1]. En cas d'échec, il n'existe pas de consensus clair sur la stratégie d'ablation à adopter.

Plusieurs études ont décrit l'utilité de l'ablation dans les régions auriculaires présentant des électrogrammes anormaux[2,3], c'est-à-dire une dispersion spatio-temporelle, pendant la FA. De plus, une solution logicielle basée sur l'intelligence artificielle (IA) a été développée et validée pour obtenir des jugements en temps réel des électrogrammes multipolaires chez les patients lors d'une première procédure d'ablation.

L'IA (VX1), développée par Volta Medical, est un logiciel d'intelligence artificielle destiné à l'analyse électrocardiographique intracardiaque. Il vise à assister les rythmologues dans l'identification de zones spécifiques responsables des troubles du rythme cardiaque, en particulier lors des procédures d'ablation pour traiter la fibrillation auriculaire persistante.

Actuellement, le logiciel, marqué CE, est intégré dans les procédures d'électrophysiologie interventionnelle de l'Hôpital Saint Joseph. Il analyse en temps réel les signaux électriques du cœur pour repérer les zones responsables de la fibrillation. Les médecins s'appuient sur ces indications pour guider leurs gestes d'ablation avec de très bons résultats déjà publiés [4].

Ce logiciel représente une avancée majeure car pour la première fois dans l'histoire de l'ablation de la FA persistante, l'étude randomisée internationale TAILORED-AF a démontré une supériorité par rapport au gold standard (IVP).

L'HSJ a choisi de participer au développement de l'IA afin de proposer à ses patients une technologie unique sur le marché, qui a déjà fait ses preuves en matière de primo-ablation de FA mais pas pour les procédures d'ablation « redo » c'est-à-dire après échec d'une ablation conventionnelle.

L'**objectif** de la présente étude est d'évaluer l'approche novatrice basée sur un logiciel basé sur l'IA-(VX1, Volta Medical) pour des procédures d'ablation redo (reprise d'ablation).

Le critère de jugement principal est l'absence d'arhythmie atriale à 12 mois.

Les critères secondaires sont :

- Absence d'arythmie après plusieurs nouvelles procédures, à 24 mois,
- Absence de complication (hématome du point de ponction, fistule atrio œsophagienne, AVC, hémo péricarde, décès, BAV)
- Durée de procédure

Taille de la population : 117 patients

Population cible : patients pour lesquels une reprise d'ablation de FA persistante a été effectuée entre juillet 2018 et décembre 2022.

Liste des données recueillies :

- Des données épidémiologiques : âge, sexe, taille, poids, comorbidités, type d'arythmie, antécédent d'ablation - Taille de l'Oreillette Gauche
- Des données en rapport avec la procédure seront évaluées : matériel utilisé, durées de procédure, de radiofréquence, de fluoroscopie, effet de l'ablation (arrêt du trouble du rythme par l'ablation, réalisation ou non d'un choc électrique), protocole d'ablation réalisé, type de tachycardies ablatées, complications opératoires éventuelles
- Données de suivi clinique habituelles : Évaluation du rythme, des symptômes et d'éventuelles complications tardives liées à la procédure des patients lors des différentes consultations/ holters/ ECG de suivi habituels

Analyse des données :

- Les statistiques et analyses en vue de la rédaction de l'article seront réalisées en interne.
- Une analyse descriptive simple sera réalisée sans comparaison.

Discussion globale :

Discussion autour de l'implication de la société *Volta médical* dans cette étude, qui était initialement mentionnée comme destinataire des données pour la réalisation des statistiques et des analyses (de conflit d'intérêt). Il a été précisé par l'investigateur que la société *Volta médical* ne récupèrerait aucune donnée et n'effectuerait aucune analyse. Nous avons demandé à ce que les mentions à la société *Volta médical* soient supprimées du résumé, à l'exception de celles expliquant que l'IA a été développée par cette société.

Nous avons demandé à l'investigateur de mentionner de façon explicite et exhaustive les complications recherchées dans les critères secondaires de l'étude.

Discussion autour de la rédaction du critère d'inclusion qui mentionne initialement les patients « candidats » à une reprise d'ablation de FA persistante. Ce terme de « candidats » laisse supposer que des patients n'ayant pas encore eu une reprise d'ablation pourraient être inclus dans l'étude. Nous avons demandé à ce que le critère d'inclusion précise que seuls les patients ayant bénéficié d'une reprise d'ablation puissent être inclus.

Nous avons également demandé à ce que la liste des données recueillies soit exhaustive et que le terme « etc … » soit supprimé.

Nous avons aussi demandé que la méthode d'information des patients soit cohérente avec le corps du résumé « Information individuelle ».

Enfin, nous avons demandé que les autres établissements de santé dans lesquels seront inclus des patients soient également mentionnés puisque l'étude est multicentrique.

AVIS DU CEIR

Avis favorable sous réserve de modifications du résumé(cf) qui seront vérifiés.