



MAESTRIA

Deliverable D2.3 **CATS-AF 1st study subject approvals** **package**

Date: February 2023



HORIZON 2020 – RIA programme
Digital diagnostics – developing tools for supporting clinical decisions by integrating
various diagnostic data

Grant Agreement number: 965286
Project acronym: MAESTRIA
Contract start date: 01/03/2021
Project website address: www.maestria-h2020.com

Due date of deliverable: 31/12/2021 / month 09
Dissemination level: Publicly available

Document properties

| | |
|----------------------------|-----------------|
| Partner responsible | AP-HP |
| Author(s)/editor(s) | Nicolas BADENCO |
| Version | 1 |

Abstract

Atrial fibrillation (AF) and stroke are major health care problems in Europe. They are most often the clinical expression of atrial cardiomyopathy, which is under-recognised due to the lack of specific diagnostic tools. Multidisciplinary research and stratified approaches are urgently needed to prevent, diagnose, and treat AF and stroke and preempt the AF-related threat to healthy ageing in Europe. MAESTRIA is a European consortium of 18 clinicians, scientists and Pharma industrials who are at the forefront of research and medical care of AF and stroke patients. It will create multi-parametric digital tools based on a new generation of biomarkers that integrate artificial intelligence (AI) processing and big data from cutting edge imaging, electrocardiography and omics technologies. It will develop novel biomarkers, diagnostic tools and personalized therapies for atrial cardiomyopathy. Digital Twin technologies, a rich data integrator combining biophysics and AI will be used to generate virtual twins of the human atria using patient-specific data. Unique experimental large-animal models, ongoing patient cohorts and a prospective MAESTRIA cohort of patients will provide rigorous validation for new biomarkers and newly developed tools. A dedicated core lab will collect and homogenize clinical data. MAESTRIA will be organized as a user-centered platform, easily accessible via clinical parameters routinely used in European hospitals. A Scientific Advisory Board comprising potential clinician users will help MAESTRIA meet clinical and market needs. Dissemination and visibility of the MAESTRIA consortium mission will benefit from participation of the German Competence Network on Atrial Fibrillation (AFNET), and support from the European Society of Cardiology, clinicians, scientists, and other professional societies. MAESTRIA will be ready to tackle the major challenges of data integration and personalized medicine focused on atrial cardiomyopathy, AF and stroke.

Table of Contents

| | |
|---|----------|
| 1. Introduction | 5 |
| 2. Steps for 1st study subject approval package | 7 |
| 2.1 Protocol and study documents | 7 |
| 2.2 Ethics Committee (in France: CPP, comité de protection des personnes) and Competent Authority (in France: ANSM) | 7 |
| 3. Annex | 8 |
| 3.1 Ethical Committee (CPP) | 8 |
| 3.2 Competent Authority (ANSM) | 8 |
| 3.3 Information letter & consent | 8 |
| 3.4 Protocol | 8 |

1. Introduction

The MAESTRIA (Machine learning and artificial intelligence for early detection of stroke and atrial fibrillation) project is an 18-partner Research and Innovation action (RIA) with the objective of developing and validating the first integrative diagnostic digital platform for atrial cardiomyopathy diagnosis. This platform will be designed to provide support for improved diagnostic accuracy that increases effectiveness and efficiency of treatments, as well as prevention of the complications of atrial cardiomyopathy, such as atrial fibrillation and stroke.

WP Goal

The main goal of this WP is to use electrophysiological parameters as biomarkers to rigorously determine the complexity and progression of human atrial cardiomyopathy from early to advanced stages of atrial remodeling. Such parameters do not necessarily correlate with current simplistic classification in paroxysmal vs persistent atrial fibrillation but are likely to have important therapeutic implications. The WP will develop strategies to correlate various electrophysiological read-outs with genetic, molecular, cellular, and organ-level mechanisms underlying AF.

Link to the project

To study the link between the detailed electrophysiological characteristics of the patients on the one hand and imaging, biomarkers, genetics, and rhythm outcome on the other. These questions will be addressed in a collaboration between SU and MU. These partners harmonised the clinical protocols in their ongoing registries for patients undergoing AF ablation (MAESTRIA AF Ablation (ISOLATION) and CATS-AF studies D2.2, D2.3). These registries aim at linking detailed electrophysiological phenotyping to biomarkers, imaging, QoL, and Rhythm outcome of patients with AF >500pts undergoing any kind of AF ablation will be prospectively recruited every year.

In MAESTRIA AF Ablation (ISOLATION):

- Unique electrophysiological characterisation: During the waiting time before the procedure (3 to 6 weeks) rhythm monitoring of the patients is performed using MyDiagnostics (easy-to-use, hand-held ECG devices). This makes it possible to classify patients with paroxysmal AF into patients with frequent short-lasting and infrequent longlasting episodes of AF. These patient groups represent different entities of AF pathophysiology i.e. predominance of substrate versus triggers.
- A newly developed ECG device with 20 channels and high time resolution (2kHz) sampling rate will be used in all patients wave morphology and variability (patients in SR) and complexity and frequency dynamics (patients with AF) and, thus, to establish spatial distribution of electrophysiological properties.

- A subset of patients will undergo invasive mapping of AF using newly developed innovative 'composite' maps of atrial activity to visualise unipolar fractionation (likelihood of activation block), electrical dispersion and preferentiality of activation direction used as AF complexity parameters. As explained in Task 2.1, a deep learning neural network will be trained using epicardial maps to identify a wide range of patterns of AF based on a set of unipolar or bipolar electrograms. This trained network will then be adapted to intracardiac measurements in patients undergoing catheter ablation of AF.

In CATS-AF

- Electrophysiological parameters will be obtained during invasive electrophysiological procedure using Auto Tag (Rhythmia- Boston Scientific) module including location in the LA and surface area of low voltage electrograms and fragmented atrial complexes; regional and global average atrial voltage; location in the left atrium and area of the areas; site of electrical connection between the left atrium and the pulmonary veins. Patients will have an MRI measurement of atrial strain (see WP1); it will be a comparative, non-randomised, monocentric, open-label study on patients under 60-years old with indication for catheter ablation of atrial fibrillation.
- Multimodal integration of morphological/flow/function imaging biomarkers with electrophysiology to define an AF risk profile: using the prospective cohort developed by the consortium, we seek to develop a multimodal risk profile for AF. Because the number of imaging and electrophysiological features is potentially very large, we will investigate at least two methods to combine the two data types. We will investigate a two-step approach in which we combine the features of each data type separately as a first step before combining them in a multimodal risk score as a second step. This two-step model will be implemented with a neural net model whose architecture reproduces the sequential approach. The multimodal scores will be compared using performance measures of risk score such as Net Reclassification index, decision curve, and C-index (D2.8).
- Rhythm follow-up: rhythm follow-up will be performed using Holter ECG recordings at inclusion and then at months 3, 6, and 12.

2. Steps for 1st study subject approval package

2.1 Protocol and study documents

The study protocol and consent form are finalised and are currently being used for patient recruitment.

We can consider that deliverable 2.3 has been completed.

2.2 Ethics Committee (in France: CPP, comité de protection des personnes) and Competent Authority (in France: ANSM)

Ethics committee (CPP)

Date of submission: 14/04/2022

Date of approval: 01/08/2022

ANSM

Date of submission: 14/04/2022

Date of approval: 25/04/2022

3. Annex

- 3.1 Ethical Committee (CPP)**
- 3.2 Competent Authority (ANSM)**
- 3.3 Information letter & consent**
- 3.4 Protocol**

Avis du Comité de protection des personnes Ile de France VIII sur Demande Initiale

Informations CPP

Nom du CPP : Comité de protection des personnes Ile de France VIII

Adresse : Hôpital Ambroise Paré - 9, avenue Charles de Gaulle 92100 BOULOGNE-BILLANCOURT
France

Courriel : cppidf8@orange.fr

Numéro de téléphone : 0149095814

Informations promoteur

Organisme : APHP - URC PSL

Nom et prénom : TUBACH Florence

Investigateur

Investigateur : Nicolas BADENCO

Informations dossier

Numéro SI : 22.01541.000034

Numéro national : 2021-A03075-36

Référence interne : APHP190631

Règlementation : Loi Jardé

Qualification : Catégorie 1

Produit ou acte : Hors produits de santé (produits non mentionnés à l'article L.5311-11 du code de la santé publique)

Titre : Combined study of ATrial Strain and voltage by high density mapping in young patients with Atrial Fibrillation.

Etude combinée du strain et du voltage atrial par cartographie haute densité chez les patients jeunes atteints de Fibrillation Atriale.

Ce dossier a été étudié en séance le [09/06/2022](#) et mandat a été donné au président du CPP d'émettre l'avis à réception des réponses du déposant aux dernières demandes. Au vu des réponses obtenues, l'avis suivant a donc été émis le 01/08/2022 :

Avis favorable

Cet avis est valable deux ans. Si vous n'avez pas été en mesure d'inclure des participants dans ce délai, vous pouvez demander au CPP une prorogation de cet avis avant la fin de validité de ce dernier (voir en ce sens l'article R.1123-26 du code de la santé publique).

C'est la date de la notification de l'avis sur le SI qui fait foi.



Franck LE MERCIER

Président du C.P.P. Ile de France VIII.

Personnes ayant délibéré

| Collège | Catégorie | Nom et prénom |
|------------|---|-----------------------|
| Collège I | Qualification RIPH - Neuropédiatre | CHIRON Catherine |
| Collège I | Pharmacien hospitalier | LE MERCIER Franck |
| Collège I | Qualification RIPH - Biostatistique ou épidémiologie | BOISGONTIER Jennifer |
| Collège I | Qualification RIPH - Biostatistique ou épidémiologie | MUSSETTA Bertrand |
| Collège I | Spécialiste de médecine générale | AUBERT-FOURMY Chantal |
| Collège II | Représentant d'association agréée | RADET Jean-Louis |
| Collège II | Compétence en sciences humaines et sociales ou action sociale | AGAR Nathalie |
| Collège II | Représentant d'association agréée | LECLERC Violette |
| Collège II | Compétence éthique | MARTINS Bernadette |
| Collège II | Compétence juridique | BOULANGER Alain |

Documents analysés par le CPP

| Catégorisation | Intitulé | Date de dépôt |
|----------------------------|--|---------------|
| ADD - Doc additionnel | 2021-A03075-36_ADDITIONNEL_20220330_CATS-AF.pdf | 14/04/2022 |
| ASS - Assurance | 2021-A03075-36_ASSURANCE_20220412_CATS-AF.pdf | 14/04/2022 |
| COU - Courrier | 2021-A03075-36_COURRIER_20220401_CATS-AF.pdf | 14/04/2022 |
| CVI - CV investigateurs | 2021-A03075-36_CV_Nicolas BADENCO_20210901_CATS-AF.pdf | 14/04/2022 |
| DEM - Demande autorisation | 2021-A03075-36_FAEC_20220329_CATS-AF.pdf | 14/04/2022 |
| DOC - Autres documents | 2021-A03075_Bittium_OmegaSnap_Quick_Guide_20210309_CATS-AF.pdf | 14/04/2022 |
| DOC - Autres documents | 2021-A03075-36_DONNEES_MR001_20151001_CATS-AF.pdf | 14/04/2022 |
| INF - Doc Information | 2021-A03075-36_NIFC-patients_v1-0_20220307_CATS-AF.docx | 14/04/2022 |
| INF - Doc Information | 2021-A03075-36_NIFC-patients_v1-1_20220722_CATS-AF.docx | 26/07/2022 |

| | | |
|--|--|------------|
| JUS - Justification lieux de recherche | <i>2021-A03075-36_EQUIPEMENT_plateforme imagerie ICAN_20200709_CATS-AF.pdf</i> | 14/04/2022 |
| JUS - Justification lieux de recherche | <i>2021-A03075-36_EQUIPEMENT_adequation-moyens_v1-0_20220411_CATS-AF.pdf</i> | 14/04/2022 |
| PRO - Protocole | <i>2021-A03075-36_PROTOCOLE_v1-0_20220307_CATS-AF.docx</i> | 14/04/2022 |
| PRO - Protocole | <i>2021-A03075-36_PROTOCOLE-notification-EIG_v1-0_20220307_CATS-AF.docx</i> | 14/04/2022 |
| PRO - Protocole | <i>2021-A03075-36_PROTOCOLE-notification-et-suivi-grossesse_v1-0_20220307_CATS-AF.docx</i> | 14/04/2022 |
| PRO - Protocole | <i>2021-A03075-36_PROTOCOLE_v1-1_20220722_CATS-AF.docx</i> | 26/07/2022 |
| REP - Courrier de réponse | <i>2021-A03075-36_COURRIER réponses_v1.0_20220726_CATS-AF.pdf</i> | 26/07/2022 |
| RES - Résumé | <i>2021-A03075-36_RESUME_v1-0_20220307_CATS-AF.docx</i> | 14/04/2022 |
| RES - Résumé | <i>2021-A03075-36_RESUME_v1-1_20220722_CATS-AF.docx</i> | 26/07/2022 |

Direction des autorisations (DA)

Saint-Denis, le 25 avril 2022

Pôle essais cliniques
Dossier suivi par : Isabelle TROESTER

Zohra ABBOU – 01 42 16 16 25

Tel. +33(0)1 55 87 33 82

 ASSISTANCE PUBLIQUE – HOPITAUX DE PARIS
(AP-HP)

E-mail : ecda2@ansm.sante.fr

Mail : zohra.abbou@aphp.fr

Réf. Sortant : 2022042500037

Code dossier : HPSAEC1-2022-04-0008

nombre de pages incluant celle-ci : 1

Objet : AUTORISATION D'UN ESSAI CLINIQUE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE

Madame, Monsieur,

Par courrier électronique daté du, vous avez adressé une demande d'autorisation d'essai clinique ne portant pas sur un produit mentionné à l'article L. 5311-1 du CSP (Essai-HPS) :

| | | | |
|---|---|-------------------------------|------------|
| Identification de l'essai clinique | | IDRCB : 2021-A03075-36 | |
| Titre | Combined study of ATrial Strain and voltage by high density mapping in young patients with Atrial Fibrillation. Etude combinée du strain et du voltage atrial par cartographie haute densité chez les patients jeunes atteints de Fibrillation Atriale | | |
| Promoteur | ASSISTANCE PUBLIQUE – HOPITAUX DE PARIS (AP-HP) | Réf. Promoteur | APHP190631 |
| CPP | / | Réf. CPP | / |

Vu le code de la santé publique et notamment l'article L. 1123-8 et les dispositions réglementaires prises pour son application,

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet.

Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente. Toutefois, cette autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans le délai fixé par voie réglementaire.

Je vous prie d'agréer, Madame, Monsieur, l'assurance de ma considération distinguée.

Véronique SETIN-PREVOTAT
Cheffe du pôle Essais cliniques
Direction des autorisations

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du(des) destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire voulu ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous avez reçu ce document par erreur et toute utilisation, révélation, copie ou communication de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par courrier. Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain preferential or/and confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

Titre complet de la recherche :
Etude combinée du strain et du voltage atrial par cartographie haute densité chez les patients jeunes atteints de Fibrillation Atriale.

CATS-AF

**Cette recherche est menée à l'initiative de l'IHU-ICAN et de l'AP-HP
Cette recherche est promue par l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris (AP-HP)
Représentée par la Directrice de la
Direction de la Recherche Clinique et du Développement
1 avenue Claude Vellefaux
75010 Paris**

NOTE D'INFORMATION
Version 1.1 du 22/07/2022

Madame, Monsieur,

Le Docteur / Le Professeur (nom, prénom)....., exerçant à l'unité de rythmologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, vous propose de participer à une recherche concernant votre pathologie.

Il est important de lire attentivement cette note avant de prendre votre décision ; n'hésitez pas à lui demander des explications. Si vous décidez de participer à cette recherche, un consentement écrit vous sera demandé.

1) Quel est le but de cette recherche ?

La fibrillation atriale (rythme cardiaque non régulier) (FA) est le trouble du rythme le plus répandu en Europe et est associée à des complications cardiovasculaires et une mortalité plus élevée. Cette arythmie est évolutive et peut devenir persistante. Elle s'associe à des modifications anatomiques de certaines parties du cœur (oreillette gauche) et peut entraîner une pathologie chronique, la cardiomyopathie atriale.

Cette recherche porte à observer les anomalies précoces de l'arythmie dont vous êtes atteint(e), la fibrillation atriale, afin de caractériser au plus tôt les retentissements sur le muscle cardiaque.

Pour répondre à la question posée dans la recherche, il est prévu d'inclure à l'hôpital Pitié-Salpêtrière 60 personnes présentant une fibrillation atriale symptomatique, pour laquelle une ablation par cathéter est indiquée selon les recommandations internationales.

2) En quoi consiste la recherche ?

Dans la recherche proposée, nous allons évaluer l'association entre les anomalies morphologiques et de la fonction du cœur observées en imagerie par résonance magnétique (IRM) et les propriétés électrophysiologiques de la partie du cœur qui est le siège de l'arythmie (l'oreillette gauche). Pour ce faire, vous bénéficierez d'une IRM avec injection de produit de contraste ainsi que d'autres examens décrits par la suite. Une IRM avec injection de produit de contraste : examen indolore, permettant d'obtenir des images de l'intérieur du corps humain, en 2 ou 3 dimensions. Le produit de contraste est injecté par voie intraveineuse, à l'aide d'une perfusion posée dans le bras.

3) Quel est le calendrier de la recherche

La durée prévisionnelle de la recherche est de 37 mois et votre participation sera de 13 mois maximum. Si vous acceptez de participer à cette recherche, le déroulement de la recherche sera le suivant :

| Visite n° Mois | V0 M-1 Inclusion | V1a M0 – Jour 1 Pré-ablation | V1b M0 – Jour 2 Ablation | V2 M3 Suivi | V3 M6 Suivi | V4 M12 Suivi |
|-------------------------------|---|--|--|--|--|------------------------|
| Type | Consultation ou hospitalisation | Hospitalisation | | Consultation | Consultation | Consultation |
| Réalisé dans le cadre du soin | Examen clinique, ECG Scanner cardiaque Bilan biologique | Examen clinique Échographie du cœur ECG Scanner cardiaque (si non fait à V0) Bilan biologique | Examen clinique Ablation de FA ECG | Examen clinique ECG Scanner cardiaque | | Examen clinique ECG |
| Ajouté par la recherche | Vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion Inclusion dans la recherche (information et signature du consentement) Holter-ECG 8 jours | IRM cardiaque avec injection AGE Reader Mesure de la pression centrale Test de marche Plasmathèque | | IRM cardiaque avec injection AGE Reader Mesure de la pression centrale Holter-ECG 8 jours | Examen clinique ECG Holter-ECG 8 jours | Holter-ECG 8 jours |

Visite V0 : Inclusion

Lors de la première visite (V0), le médecin déterminera si vous présentez les critères d'inclusion dans la recherche et que vous ne présentez pas les critères de non-inclusion. Vous bénéficierez des examens à réaliser dans le cadre de la prise en charge habituelle de votre pathologie tels que l'électrocardiogramme (ECG), Scanner cardiaque et bilan sanguin. Vous repartirez avec un holter-ECG de 8 jours. Après nettoyage de la peau, le médecin ou l'infirmière posera des électrodes autocollantes sur votre poitrine. La pose dure tout au plus une dizaine de minutes. Des consignes sur la façon de prendre une douche, de faire du sport et d'autres activités quotidiennes vous seront fournies. Les mesures (rythme et fréquence cardiaque) seront réalisées pendant 8 jours consécutifs. Il faudra donc conserver les électrodes et le boîtier pendant ces 8 jours et ne jamais éteindre l'enregistreur. L'appareil sera à renvoyer par la poste au moyen d'une enveloppe préaffranchie et pré-étiquetée fournie.

Visite V1 : Hospitalisation pour l'ablation de fibrillation atriale

Au cours de votre hospitalisation à M0 qui aura lieu moins d'un mois après votre inclusion, les examens suivants seront réalisés avant l'intervention :

- Une IRM avec injection de produit de contraste : examen indolore, permettant d'obtenir des images de l'intérieur du corps humain, en 2 ou 3 dimensions. Le produit de contraste est injecté par voie intraveineuse, à l'aide d'une perfusion posée dans le bras. L'IRM dure 45 à 60 minutes.
- Pendant l'examen d'IRM, la mesure de l'accumulation des protéines glyquées (AGE) dans le tissu sous-cutané sera effectuée à l'aide d'un appareil de surveillance non invasif (AGE Reader). La mesure des AGE fournit une prévision immédiate du risque cardiovasculaire en quelques secondes. Vous devrez poser votre bras sur le boîtier. Cette mesure dure moins de 5 minutes. Mesure de pression
- Un test de marche de 6 minutes
- Un prélèvement d'un tube supplémentaire de 5ml de sang (constitution d'une plasmathèque, conservation pour des analyses ultérieures, voir paragraphe 7)
- Et conformément à votre prise en charge habituelle : une échographie cardiaque, un scanner cardiaque, un bilan sanguin et un ECG

Visite V2 : Suivi à 3 mois de l'ablation

Vous bénéficierez d'une consultation de suivi avec votre rythmologue conformément à votre prise en charge (examen clinique, ECG, scanner cardiaque).

Une IRM cardiaque et les mesures de la pression centrale et de l'AGE Reader seront effectuées dans le cadre de la recherche. Le holter-ECG de 8 jours sera posé à cette visite. Vous devrez à nouveau le conserver 8 jours puis retourner l'appareil.

Visite V3 : Suivi à 6 mois après l'intervention

Vous aurez une consultation supplémentaire liée à la recherche avec examen clinique, ECG et holter-ECG de 8 jours.

Visite V4 : Suivi à 12 mois de l'ablation

Vous bénéficierez d'une consultation de suivi avec votre rythmologue conformément à votre prise en charge (examen clinique et ECG).

Le holter-ECG de 8 jours sera posé à cette visite. Vous devrez à nouveau le conserver 8 jours puis retourner l'appareil.

4) Quels sont les bénéfices liés à votre participation

Cette recherche ne comporte pas de bénéfice personnel direct. En participant à cette recherche, vous contribuerez à une meilleure connaissance de la détection précoce de la cardiomyopathie atriale qui est associée à la fibrillation atriale et donc à améliorer la prédiction de l'évolution de l'arythmie cardiaque.

5) Quels sont les traitements autorisés et non autorisés ?

Votre participation n'entraîne aucune modification de votre prise en charge habituelle, ni aucun traitement particulier.

6) Quels sont les risques et les contraintes prévisibles ajoutés par la recherche ?

Risques ajoutés par la recherche :

Le **prélèvement sanguin additionnel** nécessaire pour la recherche sera prélevé en même temps que le reste du bilan biologique et ne nécessitera pas de ponction supplémentaire.

L'**IRM** est un examen fait en routine, et il nécessite l'injection d'un produit de contraste, le Dotarem (acide gadotérique). Il arrive que des patients (< 4%) présentent un effet indésirable lié à l'administration de l'acide gadotérique, les plus fréquents étant les douleurs et sensations de chaleur ou de froid au site d'injection et les nausées. Les effets indésirables liés à l'utilisation de l'acide gadotérique sont généralement d'intensité légère à modérée, et de nature transitoire.

Les effets indésirables connus liés à l'IRM sont : claustrophobie (anxiété, sensation d'être enfermé, panique, sueurs et difficultés respiratoires), crise d'angoisse, nausée, vomissement, crise de panique, vertige, malaise.

L'**AGE Reader** est indolore et sans effet indésirable connu jusqu'à présent.

La mesure de pression est indolore et sans effet indésirable connu jusqu'à présent.

L'**ECG** peut entraîner une petite éruption cutanée et/ou une légère irritation.

Si vous acceptez de participer, vous devrez respecter les points suivants :

- Informer le rythmologue qui vous suit dans cette recherche, si vous prenez part à un autre projet de recherche, car cela pourrait modifier l'évolution « naturelle » de votre pathologie.
- Informer le médecin de la recherche, de l'utilisation de tout médicament ainsi que de tout événement survenant pendant la recherche (hospitalisation, grossesse, ...)
- Venir aux rendez-vous. En cas d'impossibilité, nous vous remercions de contacter votre médecin le plus rapidement possible.
- Conserver le holter-ECG et les électrodes pendant 8 jours consécutifs
- Retourner le holter-ECG comme indiqué par votre médecin à l'aide de l'enveloppe pré-étiquetée et préaffranchie fournie.
- Ne jamais éteindre le boîtier comme indiqué par votre médecin
- Être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou être bénéficiaire d'un tel régime.

7) Que va devenir le prélèvement sanguin effectué pour la recherche ?

Le prélèvement sanguin sera conservé au Centre de Ressources Biologiques de l'Institut de Cardiométabolisme et Nutrition (CRB ICAN) à l'hôpital Pitié-Salpêtrière pour d'éventuelles études ultérieures dans la thématique du cardiométabolisme. Il sera conservé pour une durée maximale de 10 ans après la fin de la recherche sous la responsabilité de Mme Sara Cipriani, responsable du CRB de l'ICAN puis détruit.

Vous avez la possibilité à tout moment de demander au médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche la destruction de ces prélèvements biologiques ou de vous opposer à toute utilisation ultérieure.

8) Comment sont utilisées les données recueillies dans le cadre de la recherche ?

La recherche est réalisée dans le cadre d'un consortium Européen Maestria (Machine Learning and Artificial Intelligence for Early Detection of Stroke and Atrial Fibrillation, <https://maestria-h2020.com/>).

L'ensemble des données recueillies dans le cadre de la recherche seront utilisées par les partenaires de Maestria, pour des analyses pouvant utiliser l'intelligence artificielle et conformément aux accords existants entre les partenaires assurant la protection des données :

- Les données pseudonymisées seront stockées en France dans la base de données Maestria gérée par l'Institut Mines Télécom (IMT), ainsi que dans le système informatique du promoteur.
- Les holters seront transférés via IMT à la société IDOVEN en Espagne (<https://idoven.ai>) pour analyse.
- Les données d'imagerie seront analysées par l'IHU-ICAN et Sorbonne Université.
- Les analyses statistiques et l'intégration des données de la recherche seront réalisées par l'AP-HP, l'IHU-ICAN et Sorbonne Université.

9) Quels sont les éventuelles alternatives médicales ?

Si vous refusez de participer à cette recherche, le médecin et l'équipe médicale poursuivront votre prise en charge habituelle selon les recommandations en vigueur.

10) Quelles sont les modalités de prise en charge médicale à la fin de votre participation ?

Votre médecin pourra décider à tout moment de l'arrêt de votre participation ; il vous en expliquera les raisons. A la fin de votre participation, votre prise en charge sera la prise en charge habituelle de votre pathologie.

11) Si vous participez, comment vont être traitées les données recueillies pour la recherche ?

Dans le cadre de la recherche à laquelle il vous est proposé de participer, un traitement de vos données personnelles va être mis en œuvre par l'APHP, promoteur de la recherche.

La recherche comprend des analyses exploratoires réalisées dans et sous la responsabilité des partenaires de CATS-AF et Maestria suivants : Sorbonne Université, Idoven, IHU-ICAN, AP-HP, IMT, chacun responsable des traitements de vos données, qu'ils réalisent.

Vous pouvez exercer l'ensemble de vos droits relatifs à ces traitements, auprès de l'AP-HP, promoteur de la recherche. Ce traitement est nécessaire à la réalisation de la recherche qui répond à la mission d'intérêt public dont est investie l'AP-HP en tant qu'établissement public de santé hospitalo-universitaire.

A cette fin, les données médicales vous concernant et les données relatives à vos habitudes de vie, seront transmises au Promoteur ou aux personnes ou partenaires agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront identifiées par un numéro d'enregistrement. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères.

Les données médicales vous concernant pouvant documenter un dossier auprès des autorités compétentes pourront être transmises à un industriel ou un académique afin qu'un plus grand nombre de patients puissent bénéficier des résultats de la recherche. Cette transmission sera faite dans les conditions assurant leur confidentialité.

Vos données, dont les données d'imagerie, pourront être utilisées pour des recherches ultérieures ou des analyses complémentaires à la présente recherche, en collaboration avec des partenaires privés ou publics, en France ou à l'étranger, dans des conditions assurant leur confidentialité et le même niveau de protection que la législation européenne dans le domaine de la prévention, du diagnostic et du traitement des maladies cardiométaboliques dont la fibrillation atriale, incluant notamment le développement d'outils informatiques d'analyse automatique des données dans le cadre de Maestria. Ces informations seront détaillées sur le site de l'ICAN : <http://www.ihuican.org>.

Vous pouvez vous opposer à tout moment à l'utilisation ultérieure de vos données auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche.

Vos données ne seront conservées que pour une durée strictement nécessaire et proportionnée à la finalité de la recherche. Elles seront conservées dans les systèmes d'information du responsable de traitement AP-HP et de l'IMT assurant le stockage de la base de données Maestria, jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de la recherche. Vos données seront ensuite archivées selon la réglementation en vigueur (soit pendant 15 ans après la fin de la recherche).

Le fichier informatique utilisé pour cette recherche est mis en œuvre conformément à la réglementation française (loi « Informatique et Libertés » modifiée) et européenne (Règlement Général sur la Protection des Données -RGPD). Vous disposez d'un droit d'accès, de rectification, de limitation et d'opposition au traitement des données couvertes par le secret professionnel utilisées dans le cadre de cette recherche. Ces droits s'exercent auprès du médecin en charge de la recherche (identifié en première page du présent document).

Si vous décidez d'arrêter de participer à la recherche, les données recueillies précédemment à cet arrêt seront utilisées conformément à la réglementation, et exclusivement pour les objectifs de cette recherche. En effet, leur effacement serait susceptible de compromettre la validité des résultats de la recherche. Dans ce cas, vos données ne seront absolument pas utilisées ultérieurement ou pour une autre recherche.

En cas de difficultés dans l'exercice de vos droits, vous pouvez saisir le Délégué à la Protection des données de l'AP-HP à l'adresse suivante : protection.donnees.dsi@aphp.fr, qui pourra notamment vous expliquer les voies de recours dont vous disposez auprès de la CNIL. Vous pouvez également exercer votre droit à réclamation directement auprès de la CNIL (pour plus d'informations à ce sujet, rendez-vous sur le site www.cnil.fr).

11) Comment cette recherche est-elle encadrée ?

L'AP-HP a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément aux dispositions du Code de la Santé Publique applicables aux recherches impliquant la personne humaine.

L'AP-HP a souscrit une assurance (N° d'adhésion) garantissant sa responsabilité civile et celle de tout intervenant auprès de la compagnie HDI-GERLING par l'intermédiaire de BIOMEDICINSURE dont l'adresse est Parc d'Innovation Bretagne Sud C.P.142 56038 Vannes Cedex.

L'AP-HP a obtenu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes pour cette recherche [indiquer le nom du CPP] le [indiquer la date de la séance au format jj /mm /aaaa] et une autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) le [indiquer la date au format jj /mm /aaaa].

12) Quels sont vos droits ?

Votre participation à cette recherche est entièrement libre et volontaire. Votre décision n'entraînera aucun préjudice sur la qualité des soins et des traitements que vous êtes en droit d'attendre.

Avant d'accepter de participer à cette recherche, vous bénéficierez d'un examen médical clinique et biologique, dont les résultats vous seront communiqués. Vous pourrez tout au long de la recherche demander des informations concernant votre santé ainsi que des explications sur le déroulement de la recherche au médecin qui vous suit.

Vous pouvez vous retirer à tout moment de la recherche sans justification, sans conséquence sur la suite de votre traitement ni la qualité des soins qui vous seront fournis et sans conséquence sur la relation avec votre médecin. A l'issue de ce retrait, vous pourrez être suivi(e) par la même équipe médicale. Dans ce cas, les données collectées jusqu'au retrait seront utilisées pour l'analyse des résultats de la recherche.

Votre dossier médical restera confidentiel et ne pourra être consulté que sous la responsabilité du médecin s'occupant de votre traitement ainsi que par les autorités de santé et par des personnes dûment mandatées par l'AP-HP pour la recherche et soumises au secret professionnel.

A l'issue de la recherche et après analyse des données relatives à cette recherche, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux en le demandant au médecin qui vous suit dans le cadre de cette recherche.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Après avoir lu toutes ces informations, discuté tous les aspects avec votre médecin et après avoir bénéficié d'un temps de réflexion, si vous acceptez de participer à la recherche vous devrez signer et dater le formulaire de consentement éclairé se trouvant à la fin de ce document.

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Je soussigné(e), M^{me}, M. [*rayez les mentions inutiles*] (*nom, prénom*).....
accepte librement de participer à la recherche CATS-AF intitulée « Etude combinée du strain et du voltage atrial par cartographie haute densité chez les patients jeunes atteints de Fibrillation Atriale » organisée par l'ICAN, l'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris et qui m'est proposée par le Docteur / Le Professeur (*nom, prénom, téléphone*)....., médecin dans cette recherche.

- J'ai pris connaissance de la note d'information version 1.1 du 22/07/2022 [6 pages] m'expliquant l'objectif de cette recherche, la façon dont elle va être réalisée et ce que ma participation va impliquer,
- je conserverai un exemplaire de la note d'information et du consentement,
- j'ai reçu des réponses adaptées à toutes mes questions,
- j'ai disposé d'un temps suffisant pour prendre ma décision,
- j'ai compris que ma participation est libre et que je pourrai interrompre ma participation à tout moment, sans encourir la moindre responsabilité et préjudice pour la qualité des soins qui me seront prodigués,
- j'ai été informé(e) que les données recueillies dans le cadre de la recherche peuvent être réutilisées pour des recherches ultérieures, et que je pouvais m'y opposer à tout moment,
- Je suis conscient(e) que ma participation pourra aussi être interrompue par le médecin si besoin, il m'en expliquera les raisons,
- avant de participer à cette recherche, j'ai bénéficié d'un examen médical adapté à la recherche, dont les résultats m'ont été communiqués,
- j'ai compris que pour pouvoir participer à cette recherche je dois être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime. Je confirme que c'est le cas,
- j'ai bien été informé(e) que ma participation à cette recherche durera 13 mois, et que cela implique que je ne pourrai pas envisager de participer à une autre recherche, sans en informer le médecin qui me suit pour la recherche,
- j'ai été informé(e) que mes échantillons, prélevés dans le cadre de cette recherche, seront conservés et utilisés ultérieurement à des fins de recherche portant sur le cardiométabolisme
- mon consentement ne décharge en rien le médecin qui me suit dans le cadre de la recherche ni l'AP-HP de l'ensemble de leurs responsabilités et je conserve tous mes droits garantis par la loi.

Signature de la personne participant à la recherche

Signature du médecin qui recueille le consentement

NOM, Prénom :

NOM, Prénom :

Date :

Signature :

Date :

Signature :

Ce document est à réaliser en 3 exemplaires, un exemplaire doit être conservé 15 ans par l'investigateur, le deuxième remis à la personne donnant son consentement et le troisième transmis à l'AP-HP sous enveloppe scellée à la fin de la recherche.

Combined study of ATrial Strain and voltage by high density mapping in young patients with Atrial Fibrillation.

Etude combinée du strain et du voltage atrial par cartographie haute densité chez les patients jeunes atteints de Fibrillation Atriale.

Acronyme : CATS-AF

PROTOCOLE DE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE NE PORTANT PAS SUR UN PRODUIT DE SANTE

Version N°1.1 du 22/07/2022

Code projet : APHP190631 / N° IDRCB : 2021-A03075-36

Investigateur coordonnateur : Dr Nicolas BADENCO

Institut de Cardiologie - Unité de rythmologie
Institut ICAN (Cardiométabolisme et nutrition)
Hôpital Pitié Salpêtrière
47 bd de l'hôpital, 75013 Paris
Tél 01 42 16 30 52
nicolas.badenco@aphp.fr

Méthodologiste :

Jacques ROPERS
Unité de Recherche Clinique (URC)
Hôpital Pitié Salpêtrière
47 bd de l'hôpital, 75013 Paris

Promoteur :

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (AP-HP)
et par délégation : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)
Hôpital Saint-Louis
1, avenue Claude Vellefaux, 75010 Paris

Structure chargée
du suivi de la recherche :

Unité de Recherche Clinique (URC)
Hôpital Pitié Salpêtrière
47 bd de l'hôpital, 75013 Paris
Réfèrent projet DRCI-URC : Zohra ABBOU
Tél 01 42 16 16 25
zohra.abbou@aphp.fr

Structure chargée de la
sécurité des participants:

Secteur vigilance (DRCI-APHP)
Hôpital Fernand Widal
200 rue du Faubourg Saint Denis, 75010 Paris
Responsable : Sarra DALIBEY
Tél 01 40 27 57 85
sarra.dalibey@aphp.fr

Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation (DRCI)
Hôpital Saint Louis 75010 PARIS

Page de SIGNATURE D'UN PROTOCOLE de recherche

Code de la Recherche : APHP190631

Titre : Etude combinée du strain et du voltage atrial par cartographie haute densité chez les patients jeunes atteints de Fibrillation Atriale.

Version N° 1.1 du 22/07/2022

La recherche sera conduite conformément au protocole, aux bonnes pratiques en vigueur et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur coordonnateur :

Dr Nicolas BADENCO
Institut de Cardiologie - Unité de Rythmologie
Et Institut ICAN (Cardiométabolisme et Nutrition)
Hôpital Pitié Salpêtrière
75013 Paris

Date :/...../.....

Signature :

Le promoteur

Assistance Publique – Hôpitaux de Paris
Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation
(DRCI)
Hôpital Saint Louis
1 avenue Claude Vellefaux
75010 PARIS

Date :/...../.....

Signature :

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| LISTE DES ACRONYMES | 6 |
| 1 RÉSUMÉ SYNOPTIQUE | 7 |
| 2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE | 17 |
| 2.1. HYPOTHESES DE LA RECHERCHE | 17 |
| 2.2. DESCRIPTION DES CONNAISSANCES RELATIVES A LA PATHOLOGIE CONCERNEE | 17 |
| 2.3. RESUME DES EXPERIMENTATIONS PRE CLINIQUES ET DES ESSAIS CLINIQUES CONCERNES..... | 17 |
| 2.4. DESCRIPTION DE LA POPULATION A ETUDIER ET JUSTIFICATION DE SON CHOIX | 17 |
| 2.5. DESCRIPTION SUCCINCTE DU OU DES PRODUIT(S) OU ACTE(S) EXPERIMENTAUX | 18 |
| 2.6. RESUME DES BENEFICES ET DES RISQUES PREVISIBLES ET CONNUS POUR LES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE..... | 18 |
| 3 OBJECTIFS | 19 |
| 3.1. OBJECTIF PRINCIPAL..... | 19 |
| 3.2. OBJECTIFS SECONDAIRES..... | 19 |
| 4 CONCEPTION DE LA RECHERCHE | 20 |
| 4.1. CRITERES D'EVALUATION DE LA RECHERCHE..... | 20 |
| 4.1.1. Critère d'évaluation principal..... | 20 |
| 4.1.2. Critères d'évaluation secondaires..... | 20 |
| 4.2. DESCRIPTION DE LA METHODOLOGIE DE LA RECHERCHE | 21 |
| 4.2.1. Plan expérimental | 21 |
| 4.2.2. Nombre de centres participants | 21 |
| 4.2.3. Identification des sujets..... | 22 |
| 5 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE | 22 |
| 5.1. DEROULEMENT DES VISITES..... | 22 |
| 5.2. DUREE PREVUE DE PARTICIPATION DES PERSONNES ET DESCRIPTION DE LA CHRONOLOGIE ET DE LA DUREE DE LA RECHERCHE..... | 25 |
| 5.3. TABLEAU OU SCHEMA RECAPITULATIF DE LA CHRONOLOGIE DE LA RECHERCHE..... | 25 |
| 5.4. DISTINCTION SOIN-RECHERCHE..... | 25 |
| 5.5. COLLECTION BIOLOGIQUE..... | 26 |
| 6 CRITERES D'ELIGIBILITE | 27 |
| 6.1. CRITERES D'INCLUSION..... | 27 |
| 6.2. CRITERES DE NON INCLUSION | 27 |
| 6.3. MODALITES DE RECRUTEMENT | 27 |
| 6.4. REGLES D'ARRET | 28 |
| 7 TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE 29 | |
| 7.1. DESCRIPTION DU PRODUIT NECESSAIRE A LA REALISATION DE LA RECHERCHE | 30 |
| 7.1.1. Description du produit de contraste | 30 |
| 7.1.2. Description des logiciels utilisés | 30 |
| 7.2. TRAITEMENT (MEDICAMENTEUX, NON MEDICAMENTEUX, CHIRURGICAUX) AUTORISES ET INTERDITS, Y COMPRIS LES TRAITEMENTS DE SECOURS | 30 |
| 8 EVALUATION DE L'EFFICACITE | 30 |
| 9 COMITE DE PILOTAGE DE LA RECHERCHE | 31 |
| 10 EVALUATION DE LA SECURITE – RISQUES ET CONTRAINTES AJOUTES PAR LA RECHERCHE | 31 |
| 10.1. DEFINITIONS | 31 |
| 10.2. ROLES DE L'INVESTIGATEUR | 32 |
| 10.2.1. Evénements indésirables graves nécessitant une notification sans délai par l'investigateur au promoteur 32 | |
| 10.2.2. Spécificités du protocole | 32 |
| 10.3 ROLES DU PROMOTEUR | 34 |
| 10.3.1. Analyse et déclaration des événements indésirables graves..... | 35 |
| 10.3.2. Analyse et déclaration des autres données de sécurité | 36 |

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 10.3.3. | Rapport annuel de sécurité..... | 36 |
| 10.4. | COMITE DE SURVEILLANCE INDEPENDANT | 36 |
| 11 | GESTION DES DONNEES..... | 36 |
| 11.1. | MODALITES DE RECUEIL DES DONNEES..... | 36 |
| 11.2. | DROIT D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE..... | 36 |
| 11.2.1. | Accès aux données..... | 36 |
| 11.2.2. | Documents source | 37 |
| 11.2.3. | Confidentialité des données..... | 37 |
| 11.3. | TRAITEMENT DES DONNEES ET CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES | 37 |
| 11.3.1. | Identification du responsable et du(es) lieu(x) de la gestion du(es) traitement(s) des données | 37 |
| 11.3.2. | Saisie des données..... | 38 |
| 11.4. | PROPRIETE DES DONNEES | 38 |
| 12 | ASPECTS STATISTIQUES..... | 38 |
| 12.1. | DESCRIPTION DES METHODES STATISTIQUES PREVUES | 38 |
| 12.2. | HYPOTHESES DE CALCUL DU NOMBRE DE SUJETS NECESSAIRES ET RESULTAT..... | 39 |
| 12.3. | DEGRE DE SIGNIFICATION STATISTIQUE PREVU..... | 39 |
| 12.4. | CRITERES STATISTIQUES D'ARRET DE LA RECHERCHE. | 39 |
| 12.5. | METHODE DE PRISE EN COMPTE DES DONNEES MANQUANTES, INUTILISEES OU NON VALIDES..... | 39 |
| 12.6. | GESTION DES MODIFICATIONS APPORTEES AU PLAN D'ANALYSE DE LA STRATEGIE INITIALE. | 40 |
| 12.7. | CHOIX DES PERSONNES A INCLURE DANS LES ANALYSES | 40 |
| 13 | CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE..... | 40 |
| 13.1. | ORGANISATION GENERALE..... | 40 |
| 13.1.1. | Stratégie d'ouverture des centres..... | 40 |
| 13.1.2. | Etendue du monitoring des centres..... | 40 |
| 13.2. | CONTROLE DE QUALITE..... | 41 |
| 13.3. | CAHIER D'OBSERVATION | 41 |
| 13.4. | GESTION DES NON CONFORMITES | 41 |
| 13.5. | AUDIT / INSPECTIONS..... | 41 |
| 13.6. | ENGAGEMENT DE RESPONSABILITES DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL | 42 |
| 14 | ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX..... | 42 |
| 14.1. | MODALITES D'INFORMATION ET DE RECUEIL DU CONSENTEMENT DES PERSONNES SE PRETANT A LA RECHERCHE..... | 42 |
| 14.2. | INTERDICTION POUR LA PERSONNE DE PARTICIPER A UNE AUTRE RECHERCHE OU PERIODE D'EXCLUSION PREVUE A L'ISSU DE LA RECHERCHE, LE CAS ECHEANT | 43 |
| 14.3. | INDEMNISATION DES SUJETS | 43 |
| 14.4. | INSCRIPTION AU FICHIER NATIONAL DES PERSONNES SE PRETANT A UNE RECHERCHE IMPLIQUANT LA PERSONNE HUMAINE | 43 |
| 14.5. | AUTORISATION DES LIEUX | 43 |
| 14.6. | OBLIGATIONS LEGALES | 43 |
| 14.6.1. | Rôle du promoteur | 43 |
| 14.6.2. | Demande d'avis au comité de protection des personnes CPP | 44 |
| 14.6.3. | Demande d'autorisation à l'ANSM..... | 44 |
| 14.6.4. | Démarches relatives à la réglementation informatiques et libertés | 44 |
| 14.6.5. | Modifications de la recherche | 44 |
| 14.6.6. | Rapport final de la recherche..... | 45 |
| 14.6.7. | Archivage | 45 |
| 15 | FINANCEMENT ET ASSURANCE | 45 |
| 15.1. | SOURCE DE FINANCEMENT..... | 45 |
| 15.2. | ASSURANCE..... | 45 |
| 16 | REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION..... | 46 |
| 16.1. | MENTION DE L'AFFILIATION DE L'AP-HP POUR LES PROJETS PROMUS PAR L'AP-HP | 46 |
| 16.2. | MENTION DU PROMOTEUR AP-HP (DRCI) DANS LES "ACKNOWLEDGMENTS" DU MANUSCRIT | 46 |
| 16.3. | MENTION DU FINANCEUR DANS LES "ACKNOWLEDGMENTS" DU MANUSCRIT | 46 |
| 17 | BIBLIOGRAPHIE | 46 |

| | | |
|-----------|---|------------------------------------|
| 18 | LISTE DES ADDENDA | 48 |
| | 18.1. LISTE DES INVESTIGATEURS..... | 48 |
| | 18.1.1. <i>Scientific coordinator and recruiting Principal Investigators (CV enclosed)</i> Erreur ! Signet non défini. | |
| | 18.1.2. <i>Liste des investigateurs en charge du recrutement</i> | 48 |
| | 18.1.3. <i>Liste des investigateurs participants</i> | Erreur ! Signet non défini. |
| | 18.2. FORMULAIRE DE NOTIFICATION DES EVENEMENTS INDESIRABLES GRAVES | 48 |
| | 18.3. FORMULAIRE DE NOTIFICATION DE GROSSESSE | 48 |

LISTE DES ACRONYMES

AIC : Akaike Information Criterion (statistique)
ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament
ARC : Attaché de Recherche Clinique
BPC : Bonnes Pratiques Cliniques
CIC : Centre d'Investigations Cliniques
CPP : Comité de Protection des Personnes
CSP : Code de la Santé Publique
CV : Curriculum Vitae
DFG : Débit de Filtration Glomérulaire
DRCI : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation
eCRF : electronic Case Report Form (cahier d'observation)
ETT : Echographie trans-thoracique
ECG : Electrocardiogramme
FA : Fibrillation Atriale
FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche
GAM : Generalized Additive Models (modèles additifs généralisés)
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
MR-001 : Méthodologie de Référence 001
OG : Oreillette Gauche
RPPS : Répertoire Partage des Professionnels de Santé
ROC: Receiver Operating Characteristic (Statistique)

1 RÉSUMÉ SYNOPTIQUE

| | | |
|--|---|--------------------------|
| Titre complet | <p><u>C</u>ombined study of <u>A</u>trial <u>S</u>train and voltage by high density mapping in young patients with <u>A</u>trial <u>F</u>ibrillation.</p> <p>Etude combinée du strain et du voltage atrial par cartographie haute densité chez les patients jeunes atteints de Fibrillation Atriale.</p> | |
| Acronyme/référence | CATS-AF | |
| Investigateur coordonnateur | <p>Dr Nicolas BADENCO Institut de Cardiologie - Unité de rythmologie Institut ICAN (Cardiométabolisme et nutrition) Hôpital Pitié Salpêtrière nicolas.badenco@aphp.fr</p> | |
| Promoteur | Assistance Publique – Hôpitaux de Paris | |
| Justification scientifique | <p>L'atteinte morphologique, fonctionnelle, et électrophysiologique de l'oreillette gauche chez les patients atteints de fibrillation atriale (FA) est complexe et constitue plus globalement une cardiomyopathie atriale. L'association de ces différents paramètres est peu étudiée, notamment lors du stade initial de la maladie. Une approche translationnelle et multimodale pourrait permettre de mieux caractériser cette pathologie et les patients et ainsi, aider à ajuster la prise en charge thérapeutique.</p> | |
| Objectif et critère d'évaluation principal | <p>L'objectif principal est d'évaluer la corrélation entre les anomalies de déformation du myocarde atrial (strain) régionales et globales en imagerie par résonance magnétique (IRM) et l'amplitude du potentiel électrique intracardiaque atrial chez des sujets jeunes atteints de FA symptomatique.</p> <p>Les critères d'évaluation sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Paramètres radiologiques mesurés lors de l'IRM à Visite 1a (V1a) (pré-ablation) : <ul style="list-style-type: none"> o Pics de strain longitudinal régional et global de l'oreillette gauche mesurés aux 3 phases (réservoir, conduit, booster) - Paramètres électrophysiologiques mesurés lors de la procédure d'ablation par cathéter à Visite 1b (V1b) (jour de l'ablation) : <ul style="list-style-type: none"> o Voltage atrial moyen régional et global de l'oreillette gauche | |
| Objectifs et critères d'évaluation secondaires | OBJECTIFS SECONDAIRES | CRITERES |
| | 1. Identifier les valeurs limites d'amplitude de l'électrogramme atrial pour le diagnostic de fibrose atriale. | Critères 1 et 2 |
| | 2. Déterminer la transmuralité des lésions atriales effectuées par ablation avec le module | Critères 1, 4, 5, 6 et 7 |

| | | |
|--|--|-----------------------------|
| | Auto-Tag (Rhythmia-Boston Scientific). | |
| | 3. Décrire la distribution des vitesses en flux 4D dans l'OG des patients atteints de FA | Critère 2 |
| | 4. Etudier les associations entre les divers paramètres d'imagerie et la mesure de l'Age Reader qui combine vieillissement et accumulation des protéines glyquées dans le tissu sous-cutané. | Critère 2 |
| | 5. Déterminer l'association entre l'altération des paramètres combinés de l'imagerie et de l'étude électrophysiologique et ainsi que le risque de récurrence de FA au décours d'une ablation par cathéter. | Critères 1, 2, 4, 5, 6 et 7 |
| | 6. Etablir la corrélation entre l'altération des paramètres combinés de l'imagerie et de l'étude électrophysiologique, au niveau segmentaire et global de l'oreillette gauche. | Critères 1 et 2 |
| | 7. Evaluer la corrélation et la concordance entre les paramètres fonctionnels de l'oreillette gauche mesurés en IRM et les paramètres évalués en échocardiographie. | Critères 2 et 3 |
| | 8. Evaluer la valeur des paramètres morphologiques et fonctionnels de l'oreillette gauche mesurés en | Critères 3, 4, 5, 6 et 7 |

| | | |
|--|--|--------------------------|
| | échocardiographie et en IRM comme facteurs prédictifs de récurrence de FA post-ablation. | |
| | 9. Evaluer la valeur des paramètres morphologiques et fonctionnels de l'oreillette gauche mesurés en IRM et en échocardiographie pour prédire la capacité d'effort mesurée par un test de marche de 6 minutes. | Critères 3 et 8 |
| | 10. Evaluer l'intérêt d'une évaluation estimation de la réserve fonctionnelle atriale gauche après manœuvre de remplissage passif pour prédire la récurrence de FA post-ablation. | Critères 3, 4, 5, 6 et 7 |
| | 11. Evaluer l'intérêt d'une évaluation de la réserve fonctionnelle atriale gauche après manœuvre de remplissage passif pour prédire la capacité d'effort mesurée par un test de marche de 6 minutes. | Critères 3 et 8 |
| | 12. Segmenter en IRM cardiaque l'oreillette gauche, le ventricule gauche et le ventricule droit en utilisant un transfert d'apprentissage entre la segmentation obtenue par le scanner (soins courants) vers la séquence de caractérisation tissulaire en IRM cardiaque, en utilisant un réseau de neurones. | Critère 9 |

| | | |
|--|---|-------------------|
| | <p>13. Cartographier en 3D la fibrose myocardique quantifiée par IRM sur l'anatomie cardiaque obtenue en scanner pour une intégration aux systèmes de cartes électro-anatomique, via l'apprentissage par transfert.</p> | <p>Critère 10</p> |
| <p>Critères d'évaluation secondaires :</p> <p>1. Paramètres électrophysiologiques mesurés lors de la procédure d'ablation par cathéter (à V1b (jour d'ablation)) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Localisation dans l'oreillette gauche et superficie des zones d'électrogrammes de faible amplitude (<0,5 mV, <0,3 mV et <0,1 mV) ○ Localisation dans l'oreillette gauche et superficie des zones de complexes atriaux fragmentés ○ Site de connexion électrique entre l'oreillette gauche et les veines pulmonaires, impédance moyenne, force moyenne, chute d'impédance moyenne, temps d'ablation moyen par tir, pour chaque segment des ostias des veines pulmonaires (antérosupérieur, antéromédian, antéroinférieur, postérosupérieur, postéromédian et postéroinférieur des veines pulmonaires droites et a gauches) ○ Impédance moyenne, force moyenne, chute d'impédance moyenne, temps d'ablation moyen par tir, pour chaque zone de bas voltage <p>2. Paramètres radiologiques mesurés lors de l'IRM (à V1a (pré-ablation) et V2) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Localisation dans l'oreillette gauche d'altération segmentaire et régionale de la déformation myocardique. ○ Localisation dans la cavité de l'oreillette gauche des zones de stase en flux 4D et mesure de leur superficie et de leur positionnement par rapport à la paroi atriale ○ Volumes de l'oreillette gauche (maximum, minimum, pre-systole atriale) ○ Localisation dans l'oreillette gauche et superficie des zones de réhaussement tardif ○ Trans-muralité en mode binaire des lésions réalisées par ablation pour chaque segment des ostias des veines pulmonaires (antérosupérieur, antéromédian, antéroinférieur, postérosupérieur, postéromédian et postéroinférieur des veines | | |

| | |
|----------------------|---|
| | <p>pulmonaires droites et a gauches)</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Mesure sous-cutanée (AGE Reader) qui combine vieillissement et accumulation des protéines glyquées dans le tissu sous-cutané <p>3. Paramètres morphologiques et fonctionnels de l'oreillette gauche mesurés en échocardiographie (à V1a (pré-ablation)) :</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Volumes de l'oreillette gauche : volume maximal, volume minimal, volume avant systole atriale (si le patient est en rythme sinusal) à l'état basal et après remplissage passif (après lever de jambes) ○ Analyse de la déformation longitudinale (strain) en speckle tracking à l'état basal et après remplissage passif (après lever de jambes) <p>4. Absence de survenue de fibrillation atriale (après période de 3 mois post-ablation, dite de « blanking » dont la survenue d'arythmies peut être associée au processus inflammatoire transitoire de l'intervention) (V2, V3, V4)</p> <p>5. Absence de survenue de fibrillation atriale persistante (après période de 3 mois post-ablation) (V2, V3, V4)</p> <p>6. Absence de survenue de tachycardie atriale ou flutter atrial documentée (après période de 3 mois post-ablation) (V2, V3, V4)</p> <p>7. Absence de survenue de palpitations (après période de 3 mois post-ablation) (V2, V3, V4)</p> <p>8. Test de marche de 6 min (V1a (pré-ablation))</p> <p>9. Différences dans les volumes de l'oreillette gauche (maximum, minimum, pre-systole atriale) entre la segmentation réalisée manuellement et la segmentation obtenue par transfert d'apprentissage (V0, V1a (pré-ablation), V2)</p> <p>10. Distance entre les zones de bas voltages (paramètre électrophysiologique) et les zones de réhaussement tardif 3D identifiées par l'IRM, mesurée sur le volume issu de la fusion CT et de l'IRM réalisée par la méthode d'apprentissage par transfert (V1a (pré-ablation), V1b (jour de l'ablation), V2)</p> |
| Schéma expérimental | Étude monocentrique, portant sur une population de patients atteints de fibrillation atriale |
| Population concernée | - Patients de moins de 60 ans avec indication d'une ablation de fibrillation atriale par cathéter |
| Critères d'inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Patient âgé de 18 ans à 60 ans - Diagnostic établi de FA paroxystique ou persistante, symptomatique depuis au moins 3 mois avec indication d'ablation par cathéter |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - Episode de FA documenté par ECG au cours des 12 derniers mois - Cœur structurellement sain, avec une FEVG > 50 %, un septum interventriculaire < 12 mm et un volume OG < 40mL/m² par ETT - Ayant donné son consentement éclairé par écrit - Être affilié à un régime de sécurité sociale français ou ayant droit |
| Critères de non-inclusion | <ul style="list-style-type: none"> - Valvulopathie mitrale avec insuffisance de grade 2 à 4 - Insuffisance cardiaque (Stade NYHA II à IV en rythme sinusal et FEVG < 50%), cardiopathie hypertrophique ou cardiopathie congénitale - Contre-indication à une anticoagulation orale - Thrombus intracardiaque - Antécédent d'ablation de l'oreillette gauche - Antécédent de chirurgie cardiaque - Contre-indication à la réalisation de l'IRM ou l'utilisation du produit de contraste DOTAREM™ (stimulateur cardiaque, défibrillateur, corps étrangers ou prothèse, valves cardiaques d'ancienne génération, clips chirurgicaux vasculaires ferromagnétiques d'ancienne génération, type traitement d'anévrismes endocraniens, neurosimulateur, implants cochléaires, dispositif d'injection automatisée type pompe à insuline, et de manière plus générale tout matériel de type médical électronique inamovible, maladie rénale avec DFG < 30 mL/min, hypersensibilité à l'acide gadotérique ou aux excipients cf §2.6) - Antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angioplastie coronaire au cours des trois derniers mois - Maladie pulmonaire obstructive chronique. - Être privé de liberté ou sous protection juridique (sous tutelle ou sous curatelle) - Être une femme enceinte, allaitante ou en âge de procréer en l'absence de contraception efficace - Participation à une autre recherche interventionnelle portant sur un produit de santé |
| Actes ou Produit faisant l'objet de la recherche | IRM cardiaque avec injection de produit de contraste (DOTAREM™) |
| Groupe comparateur | Non applicable |
| Autres actes ou procédures ajoutés par la recherche | <p><i>Avant l'hospitalisation (V0, M-1) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pose d'un holter-ECG pour une durée de 8 jours <p><i>Au moment de l'hospitalisation (V1a (pré-ablation), M0) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Test de marche de 6 minutes - IRM cardiaque injectée <ul style="list-style-type: none"> - Age Reader - La pression centrale - Prélèvement d'un tube supplémentaire de sang de 5 ml pour la biobanque (plasmathèque) <p><i>Lors de la visite de suivi de routine (V2, M3) :</i></p> |

| | |
|---|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> - IRM cardiaque injectée <ul style="list-style-type: none"> - AGE Reader - La pression centrale - Pose de holter-ECG pour une durée de 8 jours <p><i>Lors de la visite de suivi ajoutée par la recherche (V3, M6) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Examen clinique, - ECG - Pose de holter-ECG pour une durée de 8 jours, <p><i>Lors des visites de suivi de routine (V4, M12) :</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pose de holter-ECG pour une durée de 8 jours |
| Bénéfices attendus pour les participants et pour la société | <p>Le bénéfice attendu pour la société est une meilleure compréhension des mécanismes de la cardiomyopathie atriale par une caractérisation translationnelle, morphologique, fonctionnelle, hémodynamique et électrophysiologique de l'oreillette gauche.</p> <p>Pour les participants à cette recherche, le bénéfice est de participer à une caractérisation plus précoce (dès le stade initial) et plus détaillée (paramètres combinés) de la fibrillation atriale. Le patient n'a pas de bénéfice direct en dehors d'un suivi cardiologique plus rapproché pendant un an.</p> |
| Risques et contraintes ajoutés par la recherche | <p>Le risque ajouté est celui lié à l'injection de produit de contraste nécessaire à la réalisation de l'IRM.</p> <p>Les contraintes ajoutées par la recherche sont :</p> <ul style="list-style-type: none"> - De revenir à une visite de suivi supplémentaire 6 mois après l'hospitalisation - D'envoyer le holter-ECG par courrier entre chaque visite - D'utiliser le holter-ECG conformément aux instructions |
| Déroulement pratique | <p><u>Visite V0, M-1 : inclusion</u> Les patients en FA avec indication à l'ablation par cathéter sont recrutés dans le cadre d'une visite prévue dans le cadre du soin (consultation ou hospitalisation). Les critères d'éligibilité sont vérifiés et l'information dispensée. Le consentement écrit du patient est recueilli avant tout acte spécifique à la recherche. La pose d'un holter-ECG de 8 jours est effectuée à la visite et le patient devra renvoyer par courrier le dispositif après 8 jours d'enregistrement.</p> <p><u>Visite V1, M0 : hospitalisation du patient pour ablation de FA</u> Jour 1 (pré-ablation de FA) : V1a</p> <ul style="list-style-type: none"> - IRM cardiaque avec injection de produit de contraste (Gadolinium), |

| | |
|-------------------------------|--|
| | <ul style="list-style-type: none"> ○ AGE Reader est un appareil marqué CE qui permet la mesure non invasive de l'accumulation de protéines glyquées dans le tissu sous-cutané. Cette mesure dure moins de 5 minutes et renseigne sur les conséquences cellulaires de l'hyperglycémie chronique au cours des 10 dernières années. ○ La pression centrale <ul style="list-style-type: none"> - Prélèvement d'un tube supplémentaire de sang de 5ml pour la biobanque, - Test de marche de 6 minutes. <p>Jour 2 (Ablation de FA) : V1b</p> <ul style="list-style-type: none"> - Recueil des paramètres électrophysiologiques atriaux - Aucun acte ajouté pour la recherche <p><u>Visite de suivi V2, M3 : Suivi 3 mois post-op</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Réalisation de l'IRM cardiaque avec injection de produit de contraste (Gadolinium) <ul style="list-style-type: none"> ○ AGE Reader ○ La pression centrale - Pose d'un holter-ECG de 8 jours, que le patient renverra par courrier après 8 jours d'enregistrement <p><u>Visite de suivi V3, M6 : Suivi 6 mois post-op</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Visite ajoutée par la recherche - Examen clinique - ECG 12, - Pose d'un holter-ECG de 8 jours que le patient renverra par courrier après 8 jours d'enregistrement <p><u>Visite de suivi V4, M12 : Suivi 12 mois post-op</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Pose d'un holter-ECG de 8 jours que le patient renverra par courrier après 8 jours d'enregistrement |
| Nombre de sujets sélectionnés | 60 patients |
| Nombre de centres | <p>1 centre recruteur :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Unité de rythmologie de l'Institut de Cardiologie de l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière. <p>3 centres non-recruteurs :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Plateforme d'IRM de l'IHU-ICAN • Plateau clinique de l'IHU-ICAN • Service Imagerie Cardio-Thoracique (ICT) de l'Institut de Cardiologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière <p>Autres services participants :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Centre de ressources biologique (CRB) de l'IHU ICAN • Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB) de Sorbonne Université, INSERM et CNRS |

| | |
|--|---|
| Durée de la recherche | Durée d'inclusion : 24 mois Durée de participation : 13 mois Durée totale : 37 mois |
| Nombre d'inclusions prévues par centre et par mois | 2,5 patients inclus par mois à l'Institut de Cardiologie |
| Analyse statistique | <p>Les analyses seront menées de manière exploratoire dans l'objectif d'élucider de la manière la plus complète possible les relations entre les données recueillies par l'IRM cardiaque et les données d'électrophysiologie.</p> <p>La recherche d'une corrélation entre les paramètres morphologiques et fonctionnels en IRM de l'OG et les données électrophysiologiques fera appel au test du coefficient de corrélation de Spearman. Trois valeurs de seuils seront utilisées pour définir les zones de bas-voltage atrial en électrophysiologie (<0.5 mV, < 0.3 mV et <0.1 mV).</p> <p>Un modèle logistique sera utilisé pour modéliser la probabilité de la présence de zones de sous-voltage en fonction du strain global. Un modèle logistique utilisant des splines cubiques (appartenant à la famille des modèles additifs généralisés, Generalized Additive Models, GAM) sera utilisé pour explorer et décrire l'éventuelle non-linéarité de la relation.</p> <p>L'analyse de l'association entre les valeurs de strain myocardique et la surface des zones de faible voltage de l'oreillette gauche sera conduite au moyen de modèles linéaires et de modèles additifs généralisés pour tenir compte de l'éventuelle non-linéarité à l'aide de splines cubiques.</p> <p>Une courbe ROC présentant les valeurs de sensibilité et de spécificité pour la présence de zones de faible voltage de l'oreillette gauche en fonction du seuil de déformation sera estimé, et cela pour les 3 seuils de faible voltage pré-identifiés.</p> <p>Pour les mesures au niveau régional (déformation régionale segmentaire, zones de stase en flux 4D, volume et surface du rehaussement tardif), des modèles à effets aléatoires seront utilisés pour explorer les interrelations entre paramètres d'IRM et d'électrophysiologie en tenant compte des corrélations entre les données provenant des mesures réalisées chez les mêmes sujets.</p> <p>Les patients présentant une récurrence de fibrillation atriale seront comparés à ceux sans récurrence par un test de Mann-Whitney pour les variables continues et par un test de Fisher pour les variables catégorielles.</p> <p>Un modèle de Cox sera utilisé pour évaluer la valeur prédictive sur la récurrence de fibrillation atriale post ablation (1) des paramètres morphologiques et fonctionnels de l'oreillette gauche mesurés en échocardiographie, (2) des paramètres de l'étude électrophysiologique et (3) de la réserve fonctionnelle atriale gauche après manœuvre de remplissage passif. Les facteurs de confusion connus tels que le type de FA, l'ancienneté de la FA, le volume de l'OG, la présence d'hypertension artérielle seront intégrés au modèle. La méthode de Kaplan Meier sera utilisée pour l'estimation des délais jusqu'à la fibrillation atriale.</p> |

| | |
|--|---|
| | L'association entre la capacité d'effort mesurée par un test de marche de 6 minutes et (1) la réserve fonctionnelle atriale gauche après manœuvre de remplissage passif, (2) la valeur des paramètres morphologiques et fonctionnels de l'oreillette gauche mesurés en IRM et (3) en échocardiographie, sera réalisée à l'aide de modèles linéaires et de modèles additifs en cas de non-linéarité. |
| Source de financement | Horizon 2020 (MAESTRIA), Investigator Scientific Research (ISR) Boston Scientific, et Fondation Cœur et Artère |
| Comité de Surveillance Indépendant prévu | Non |

2 JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE DE LA RECHERCHE

2.1. Hypothèses de la recherche

L'analyse combinée de paramètres électrophysiologiques, morphologiques et fonctionnels régionaux de l'oreillette gauche pourrait permettre de mieux détecter précocement une cardiomyopathie atriale et prédire les récurrences de fibrillation atriale.

2.2. Description des connaissances relatives à la pathologie concernée

La fibrillation atriale est le trouble du rythme le plus répandu en Europe et son incidence croît avec le vieillissement de la population. Cette pathologie évolue progressivement avec des accès d'arythmie initialement paroxystiques devenant persistants, puis permanents (1). Elle s'intègre fréquemment dans un contexte cardio-métabolique et est associée à une morbi-mortalité élevée. L'évolution vers ces différents stades est difficilement prévisible mais corrélée à un remodelage du myocarde atrial constituant une cardiomyopathie atriale. Les mécanismes sont complexes et l'atteinte mal caractérisée en pratique clinique (2–4). Le traitement de la FA comprend 2 axes : la prévention du risque cardio-embolique et le contrôle du rythme (1,5). Les possibilités pour ce contrôle sont les médicaments antiarythmiques et, surtout, l'ablation par cathéter, technique de cardiologie interventionnelle qui consiste à traiter les zones responsables de l'initiation et de la pérennisation de la FA par l'application sur le tissu myocardique d'une énergie de radiofréquence ou cryothérapie (6). L'efficacité de cette thérapie est de l'ordre de 75% à 1 an (7).

2.3. Résumé des expérimentations pré cliniques et des essais cliniques concernés

Les données caractérisant l'atteinte atriale sur le plan électrophysiologique ont été étudiées dans le cadre de procédures d'ablation de fibrillation atriale par cathéter. Les principaux triggers électriques initiaux de la fibrillation atriale sont localisés au niveau des veines pulmonaires (8). Le substrat électrophysiologique pour les patients atteints de fibrillation atriale persistante est hétérogène avec des zones de myocarde atrial de voltage de faibles amplitudes et des zones de signaux fragmentés rapides en arythmie. Les cibles du traitement par ablation sont dans ces cas actuellement mal définies (6). Plusieurs stratégies prometteuses ont émergé comme notamment l'isolement des zones fibrosées, de faible voltage (9).

Les études morphologique et fonctionnelle de l'OG chez les patients atteints de FA permettent également de mieux guider le traitement. Les données échographiques, d'IRM et scannographiques permettent de caractériser l'atteinte de l'OG de ces patients (10). Elles ont montré que la dilatation de l'OG et la présence de fibrose intramyocardique ont un rôle pronostique (11–13).

L'association des paramètres électrophysiologiques à des données morphologiques régionales et fonctionnelles de l'OG a été peu étudiée jusqu'à présent et les principaux travaux s'intéressent à la fibrose, atteinte déjà très avancée de la myopathie (14–17). Les études récentes dans ce domaine montrent que l'étude de la déformation du myocarde atrial ou «strain» en IRM reflète un certain degré d'infiltration de fibrose et de graisse dans le myocarde atrial (18–21). L'analyse combinée de ces paramètres ouvre donc un nouveau domaine de recherche peu étudié à ce jour et pourrait aider à mieux orienter la prise en charge thérapeutique des patients atteints de FA.

2.4. Description de la population à étudier et justification de son choix

L'étude portera sur des patients de moins de 60 ans atteints de fibrillation atriale symptomatique pour lesquels un traitement par ablation par cathéter sera proposé selon les recommandations internationales actuelles. Nous pourrions observer chez ces patients jeunes les altérations précoces de la maladie afin de caractériser au plus tôt l'atteinte du myocarde atrial.

Nous prévoyons d'inclure 60 patients, recrutement envisageable par l'activité clinique de l'Unité de rythmologie de l'hôpital Pitié Salpêtrière, sur 2 ans.

2.5. Description succincte du ou des produit(s) ou acte(s) expérimentaux

Les patients bénéficieront d'une IRM avec injection de Gadolinium la veille de l'intervention puis 3 mois après l'ablation de FA. Nous souhaitons obtenir une analyse volumétrique des cavités cardiaques, de déformation myocardique (strain) et du rehaussement tardif après injection de Gadolinium, ainsi qu'une acquisition de flux 4D des vélocités sanguines intra-atriales.

Un AGE Reader est fait en même temps que l'IRM qui permet la mesure non invasive de l'accumulation de protéines glyquées dans le tissu sous-cutané. Cette mesure dure moins de 5 minutes et renseigne sur les conséquences cellulaires de l'hyperglycémie chronique au cours des 10 dernières années.

Un test de marche de 6 minutes est effectué avant l'ablation de FA. La distance que le patient est capable de parcourir pendant 6 minutes sous contrôle médical permet d'évaluer sa capacité d'effort.

Un holter-ECG est posé avant l'ablation puis 3, 6 et 12 mois après. L'enregistrement est réalisé par un moniteur cardiaque posé sur le torse du patient grâce à un patch pendant une durée de 8 jours.

Le signal ECG est effectué dans le cadre du soin, cependant un ECG supplémentaire est ajouté par la recherche lors de la visite de suivi à 6 mois afin de continuer à surveiller et à déterminer les périodes de conduction et détection de trouble du rythme.

2.6. Résumé des bénéfices et des risques prévisibles et connus pour les personnes se prêtant à la recherche

Risques liés à l'acte associé à l'étude :

Les effets indésirables liés à l'utilisation de l'acide gadotérique contenue dans la spécialité DOTAREM™ sont généralement d'intensité légère à modérée, et de nature transitoire. Au cours des études cliniques sur 1941 patients, 3,6 % des patients ont présenté un effet indésirable lié à l'administration de l'acide gadotérique, les plus fréquents étant les douleurs et sensations de chaleur ou de froid au site d'injection et les nausées. Lors d'essais cliniques, des céphalées et des paresthésies ont été très fréquemment observées (> 1/10), et des nausées, des vomissements et des réactions cutanées telles qu'une éruption et un prurit l'ont été fréquemment (> 1/100 à < 1/10). Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés lors de l'administration de l'acide gadotérique depuis sa commercialisation sont les nausées, les vomissements, le prurit, et les réactions d'hypersensibilité. Lors des réactions d'hypersensibilité, les effets les plus fréquemment observés sont les effets cutanés, qui peuvent être localisés, étendus ou généralisés. Ces réactions sont le plus souvent de survenue immédiate (durant l'injection ou dans l'heure qui suit le début de l'injection) ou parfois retardée (une heure à quelques jours après l'injection), et se présentent alors sous forme de réactions cutanées. Les réactions immédiates regroupent un ou plusieurs effets, d'apparition concomitante ou successive incluant le plus souvent des manifestations cutanées, respiratoires et/ou cardiovasculaires, qui peuvent chacun être annonciateurs d'un état de choc débutant et aller très rarement jusqu'au décès. Des cas isolés de fibrose néphrogénique systémique (FNS) ont été rapportés avec l'acide gadotérique, le plus souvent chez des patients ayant également reçu d'autres produits de contraste contenant du gadolinium (voir rubrique 4.4). Une toxicité rénale chez des patients avec une atteinte rénale a également été observée.

(source : ANSM)

Bénéfice :

Le bénéfice attendu pour la société est une meilleure compréhension des mécanismes de la cardiomyopathie atriale par une caractérisation translationnelle, morphologique, fonctionnelle, hémodynamique et électrophysiologique de l'oreillette gauche.

Pour les participants à cette recherche, le bénéfice est de participer à une caractérisation plus précoce (dès le stade initial) et plus détaillée (paramètres combinés) de la fibrillation atriale. Le patient n'a pas de bénéfice direct en dehors d'un suivi cardiologique plus rapproché pendant un an.

Evaluation du rapport Bénéfices/Risques :

Le bénéfice individuel pour le patient est indirectement atteint par l'intérêt collectif. Les résultats de cette étude peuvent ouvrir de nouveaux horizons thérapeutiques pour mieux caractériser le stade précoce de la cardiomyopathie atriale et ainsi permettre d'ajuster au mieux la prise en charge thérapeutique des patients atteints. Le traitement de la FA par ablation par cathéter est basé sur l'isolement des veines pulmonaires dont les ostias ont été décrits comme foyers principaux. L'analyse de l'ensemble du tissu atrial par ses paramètres morphologiques, fonctionnels et électrophysiologiques peut permettre d'identifier d'autres cibles du traitement de la FA.

Le risque principal est associé à l'intolérance du produit de contraste (Gadolinium) qui est utilisé de façon routinière dans les examens d'IRM du soin courant.

3 OBJECTIFS

3.1. Objectif principal

L'objectif principal est d'évaluer la corrélation entre les anomalies de déformation du myocarde atrial (strain) régionaux et globaux en imagerie par résonance magnétique et l'amplitude du potentiel électrique intracardiaque atrial mesurée lors de la procédure d'ablation par cathéter, chez des sujets jeunes atteints de fibrillation atriale symptomatique.

3.2. Objectifs secondaires

- Identifier les valeurs limites d'amplitude de l'électrogramme atrial pour le diagnostic de fibrose atriale.
- Déterminer la trans-muralité des lésions atriales effectuées par ablation avec le module Auto-Tag (Rhythmia- Boston Scientific).
- Décrire la distribution des vitesses en flux 4D dans l'OG des patients atteints de FA
- Déterminer l'association entre l'altération des paramètres combinés de l'imagerie et de l'étude électrophysiologique ainsi que le risque de récurrence de fibrillation atriale au décours d'une ablation par cathéter.
- Etablir la corrélation entre l'altération des paramètres combinés de l'imagerie et de l'étude électrophysiologique, au niveau segmentaire et global de l'oreillette gauche.
- Evaluer la corrélation et la concordance entre les paramètres fonctionnels de l'oreillette gauche mesurés en IRM et les paramètres évalués en échocardiographie.
- Evaluer la valeur des paramètres morphologiques et fonctionnels de l'oreillette gauche mesurés en échocardiographie et en IRM comme facteurs prédictifs de récurrence de fibrillation atriale post-ablation.
- Evaluer la valeur des paramètres morphologiques et fonctionnels de l'oreillette gauche mesurés en IRM et en échocardiographie pour prédire la capacité d'effort mesurée par un test de marche de 6 minutes.
- Evaluer l'intérêt d'une estimation de la réserve fonctionnelle atriale gauche après manœuvre de remplissage passif pour prédire la récurrence de fibrillation atriale post-ablation.
- Evaluer l'intérêt d'une évaluation de la réserve fonctionnelle atriale gauche après manœuvre de remplissage passif pour prédire la capacité d'effort mesurée par un test de marche de 6 minutes.
- Segmenter en IRM cardiaque l'oreillette gauche, le ventricule gauche et le ventricule droit en utilisant un transfert d'apprentissage entre la segmentation obtenue par le scanner (soins

courants) vers la séquence de caractérisation tissulaire en IRM cardiaque, en utilisant un réseau de neurones.

- Cartographier en 3D la fibrose myocardique quantifiée par IRM sur l'anatomie cardiaque obtenue en scanner pour une intégration aux systèmes de cartes électro-anatomique, via l'apprentissage par transfert.

4 CONCEPTION DE LA RECHERCHE

4.1. Critères d'évaluation de la recherche

4.1.1. Critère d'évaluation principal

Étudier (à Visite 1 (V1), lors de l'IRM et de l'ablation) la corrélation entre :

- Paramètres radiologiques mesurés lors de l'IRM (à V1a (pré-ablation)) :
 - a. Pics de strain longitudinal régional et global de l'oreillette gauche mesurés aux 3 phases (réservoir, conduit, booster)
- Paramètres électrophysiologiques mesurés lors de la procédure d'ablation par cathéter (à V1b (jour de l'ablation)) :
 - a. Voltage atrial moyen régional et global de l'oreillette gauche

4.1.2. Critères d'évaluation secondaires

1. Paramètres électrophysiologiques mesurés lors de la procédure d'ablation par cathéter (à V1b (jour de l'ablation)) :
 - a. Localisation dans l'oreillette gauche et superficie des zones d'électrogrammes de faible amplitude (<0,5 mV, <0,3 mV et <0,1 mV)
 - b. Localisation dans l'oreillette gauche et superficie des zones de complexes atriaux fragmentés
 - c. Site de connexion électrique entre l'oreillette gauche et les veines pulmonaires, impédance moyenne, force moyenne, chute d'impédance moyenne, temps d'ablation moyen par tir, pour chaque segment des ostias des veines pulmonaires (antérosupérieur, antéromédian, antéroinférieur, postérosupérieur, postéromédian et postéroinférieur des veines pulmonaires droites et a gauches)
 - d. Impédance moyenne, force moyenne, chute d'impédance moyenne, temps d'ablation moyen par tir, pour chaque zone de bas voltage
2. Paramètres radiologiques mesurés lors de l'IRM (à V1a (pré-ablation) et V2) :
 - a. Localisation dans l'oreillette gauche d'altération régionale segmentaire de la déformation
 - b. Localisation dans l'oreillette gauche et superficie des zones présentant une altération du flux 4D
 - c. Volume de l'oreillette gauche
 - d. Localisation dans l'oreillette gauche et superficie des zones de rehaussement tardif
 - e. Trans-muralité en mode binaire des lésions réalisées par ablation pour chaque segment des ostias des veines pulmonaires (antérosupérieur, antéromédian, antéroinférieur, postérosupérieur, postéromédian et postéroinférieur des veines pulmonaires droites et gauches)
 - f. Mesure sous-cutanée (AGE Reader) qui combine vieillissement et accumulation des protéines glyquées dans le tissu sous-cutané
3. Paramètres morphologiques et fonctionnels de l'oreillette gauche mesurés en échocardiographie (à V1) :

- a. Volumes de l'oreillette gauche : volume maximal, volume minimal, volume avant systole atriale (si le patient est en rythme sinusal) à l'état basal et après remplissage passif (après lever de jambes)
 - b. Analyse de la déformation longitudinale (strain) en speckle tracking à l'état basal et après remplissage passif (après lever de jambes)
4. Absence de survenue de fibrillation atriale (après période de 3 mois post-ablation, dite de « blanking » dont la survenue d'arythmies peut être associée au processus inflammatoire transitoire de l'intervention) (V2, V3, V4)
 5. Absence de survenue de fibrillation atriale persistante (après période de 3 mois post-ablation) (V2, V3, V4)
 6. Absence de survenue de tachycardie atriale ou flutter atrial documentée (après période de 3 mois post-ablation) (V2, V3, V4)
 7. Absence de survenue de palpitations (après période de 3 mois post-ablation) (V2, V3, V4)
 8. Test de marche de 6 min (V1a (pré-ablation))
 9. Différences dans les volumes de l'oreillette gauche (maximum, minimum, pré-systole atriale) entre la segmentation réalisée manuellement et la segmentation obtenue par transfert d'apprentissage (V0, V1a (pré-ablation), V2)
 10. Distance entre les zones de bas voltages (paramètre électrophysiologique) et les zones de réhaussement tardif 3D identifiées par l'IRM, mesurée sur le volume issu de la fusion CT et de l'IRM réalisée par la méthode d'apprentissage par transfert (V1a (pré-ablation), V1b (jour de l'ablation), V2)

4.2. Description de la méthodologie de la recherche

4.2.1. Plan expérimental

Il s'agit d'une étude clinique (RIPH Hors Produit de Santé), monocentrique, portant sur un groupe de 60 patients de moins de 60 ans, atteints de fibrillation atriale avec indication d'ablation par cathéter.

4.2.2. Nombre de centres participants

Centre recruteur

- Unité de rythmologie de l'Institut de Cardiologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière :
 - En consultation
 - En hospitalisation

Centres non-recruteurs

- Plateforme IRM IHU-ICAN
- Plateau clinique de l'IHU-ICAN
- Service Imagerie Cardio-Thoracique (ICT) de l'Institut de Cardiologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière

Autres services participants :

- Centre de ressources biologique (CRB) de l'IHU-ICAN
- Laboratoire d'Imagerie Biomédicale (LIB) de Sorbonne Université, INSERM et CNRS

4.2.3. Identification des sujets

Dans le cadre de cette recherche, les sujets seront identifiés de la façon suivante : N° de centre (3 positions numériques) - n° ordre de sélection de la personne dans le centre (4 positions numériques) - initiale nom - initiale prénom.

Exemple : pour un patient, Urbain DUPONT, inclus en 37^{ème} position : 001-0037-DU
Cette référence est unique et sera conservée pour toute la durée de la recherche.

5 DEROULEMENT DE LA RECHERCHE

5.1. Déroulement des visites

Visite de sélection et d'inclusion (V0)

La visite d'inclusion aura lieu dans le cadre d'une consultation médicale dans le service rythmologie de l'Institut de Cardiologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière.

Les patients éligibles à l'étude seront identifiés par les investigateurs de l'étude.

Le patient est informé par l'investigateur principal ou un médecin collaborateur inscrit à l'ordre et déclaré dans le centre au cours d'une consultation médicale ou en préopératoire lors de son hospitalisation par le biais de la notice d'information. Après vérification des critères d'inclusion et de non-inclusion, si le patient est d'accord, il signera le formulaire d'information et de consentement de la recherche.

Avant tout examen ou acte lié à la recherche, l'investigateur recueillera le consentement libre, éclairé et écrit de la personne qui se prête à la recherche.

| Personnes dont le consentement est sollicité | Qui informe et recueille le consentement de la personne | A quel moment la personne est informée | A quel moment le consentement de la personne est recueilli |
|--|--|--|---|
| Patient(e) qui se prête à la recherche | L'investigateur principal ou collaborateur médecin inscrit à l'ordre, déclaré dans le centre et formé à la recherche | Lors de la consultation de rythmologie (consultation ou hospitalisation – visite V0) | Avant tout acte spécifique à la recherche, après un délai de réflexion de 2h. |

Actes réalisés dans le cadre du soin : examen clinique (comprenant la mesure de la pression artérielle et la réalisation d'un ECG), bilan biologique pré-interventionnel (créatinémie), scanner cardiaque, recueil de données démographiques et de l'historique médical (antécédents cardiaques : altération de la FEVG < 50%, insuffisance mitrale et dilatation importante de l'OG, histoire de la fibrillation atriale, antécédents médicaux et chirurgicaux, comorbidité associées), recueil des traitements médicaux en cours.

Actes supplémentaires dans le cadre de la recherche : dosage de béta-HCG plasmatiques (effectué lors du prélèvement sanguin pour le dosage de créatininémie dans le cadre du soin), Pose d'un holter-ECG de 8 jours que le patient renverra par courrier au moyen d'une enveloppe préaffranchie et préétiquetée fournie.

- Recueil et surveillance de la survenue d'évènements indésirables

Visite de suivi de la recherche (Unité de rythmologie)

A noter : les patients présentant une fibrillation atriale persistante bénéficieront, dans le cadre du soin, entre M0 et M1 d'un « Choc Electrique Externe (CEE) », pour obtenir le retour en rythme sinusal.

- Visite 1a : Pré-ablation de FA (visite organisée dans le cadre du soin, hospitalisation de 3 jours, 1^{er} jour d'hospitalisation) : des données recueillies dans le cadre du soin seront également utilisées dans le cadre de la recherche.
 - o Actes réalisés dans le cadre du soin :
 - Examen clinique,
 - ECG,
 - Bilan biologique,
 - Échographie cardiaque transthoracique pré-ablation,
 - Scanner cardiaque (si non fait à V0)
 - o Actes supplémentaires réalisés dans le cadre de la recherche :
 - Réalisation de l'IRM cardiaque avec injection de produit de contraste (Gadolinium),
 - AGE Reader est un appareil marqué CE qui permet la mesure non invasive de l'accumulation de protéines glyquées dans le tissu sous-cutané. Cette mesure dure moins de 5 minutes et renseigne sur les conséquences cellulaires de l'hyperglycémie chronique au cours des 10 dernières années.
 - La pression centrale
 - Prélèvement d'un tube supplémentaire de sang pour la biobanque (plasmathèque, 5 ml, tube sec) lors du bilan biologique,
 - Test de marche de 6 minutes.
 - Recueil et surveillance de la survenue d'évènements indésirables
- Visite 1b : Ablation de FA (dans le cadre du soin, 2^{ème} jour d'hospitalisation) : les données recueillies dans le cadre du soin seront également utilisées dans le cadre de la recherche, mais AUCUN acte supplémentaire ne sera effectué à des fins de recherche.
 - o Actes réalisés dans le cadre du soin :
 - Procédure d'ablation de fibrillation atriale par radiofréquence avec étude électrophysiologique de l'oreillette gauche. Le système de cartographie Rhythmia (Boston Scientific) avec le cathéter diagnostique IntellaMap Orion à haute densité sera utilisé pour la reconstruction tridimensionnelle de l'OG et le recueil du signal électrique. L'ablation sera effectuée avec le cathéter IntellaNav Stable Point (Boston Scientific) et consistera en un isolement des veines pulmonaires et traitement des zones de bas voltage.
 - Recueil et surveillance de la survenue d'évènements indésirables
- Visite 2 : Suivi 3 mois après l'ablation : Il s'agit d'une visite organisée dans le cadre du soin. Les données recueillies dans le cadre du soin seront également utilisées dans le cadre de la recherche.
 - o Actes réalisés dans le cadre du soin :
 - Examen clinique

- Réalisation d'un ECG, scanner cardiaque
- Acte supplémentaire réalisé dans le cadre de la recherche :
 - Réalisation de l'IRM cardiaque avec injection de produit de contraste (Gadolinium),
 - AGE Reader
 - La pression centrale
 - Pose d'un holter-ECG pour une durée de 8 jours que le patient renverra par courrier après la semaine d'utilisation, au moyen d'une enveloppe préaffranchie et préétiquetée fournie
 - Recueil et surveillance de la survenue d'évènements indésirables
- Visite 3 : Suivi 6 mois après l'ablation : Il s'agit d'une visite ajoutée par la recherche.
 - Acte supplémentaire réalisé dans le cadre de la recherche :
 - Examen clinique,
 - Réalisation d'un ECG,
 - Pose d'un holter-ECG pour une durée de 8 jours que le patient renverra par courrier après la semaine d'utilisation, au moyen d'une enveloppe préaffranchie et préétiquetée
 - Recueil et surveillance de la survenue d'évènements indésirables
- Visite 4 : Suivi 12 mois après l'opération : Il s'agit d'une visite organisée dans le cadre du soin. Les données recueillies dans le cadre du soin seront également utilisées dans le cadre de la recherche.
 - Actes réalisés dans le cadre du soin :
 - Examen clinique
 - Réalisation d'un ECG
 - Acte supplémentaire réalisé dans le cadre de la recherche :
 - Pose d'un holter-ECG pour une durée de 8 jours que le patient renverra par courrier après la semaine d'utilisation, au moyen d'une enveloppe préaffranchie et préétiquetée
 - Recueil et surveillance de la survenue d'évènements indésirables

Visite de fin de la recherche

Aucune visite spécifique pour la fin de la recherche n'est requise dans le cadre de cette étude. La participation du sujet dans l'étude prend fin 8 jours après la visite de suivi réalisée dans le cadre du soin, 12 mois après l'intervention chirurgicale, lorsque le patient renvoi son holter-ECG.

Aucune période d'exclusion n'est prévue à l'issue de cette recherche.

Visite d'arrêt prématuré

Le patient pourra décider à tout moment d'arrêter sa participation.

En cas notamment de refus du patient de poursuivre sa participation à la recherche, le patient sera suivi dans le cadre de son suivi habituel du soin courant. Aucun acte spécifique à la recherche ne sera réalisé.

5.2. Durée prévue de participation des personnes et description de la chronologie et de la durée de la recherche.

Les patients sont inclus 1 mois au maximum avant leur procédure d'ablation, puis suivis pour une durée d'un an. Soit une durée de participation de 13 mois maximum :

| Description des périodes | PATIENTS |
|--|--|
| Durée de la période d'inclusion | 24 mois |
| Durée de participation des sujets, dont : <ul style="list-style-type: none"> Durée maximale entre l'inclusion et la V1a | 13 mois <ul style="list-style-type: none"> 1 mois maximum |
| Durée totale de la recherche | 37 mois |

5.3. Tableau ou schéma récapitulatif de la chronologie de la recherche

| | V0 Inclusion M-1 | V1a Pré-ablation M0 | V1b Ablation M0 | V2 Suivi M3 | V3 Suivi M6 | V4 Suivi M12 |
|---|------------------------|---------------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|--------------------|
| <i>mois</i> | | M-1 + 30j max | M-1 + 30j max | M3 +/- 15j | M6 +/- 15j | M12 +/- 15j |
| Consentement éclairé | R | | | | | |
| Critères d'inclusion/exclusion | R | | | | | |
| Examen clinique | S | S | | S | R | S |
| Antécédents médicaux | S | | | | | |
| Test de grossesse (β-HCG) | S* | | | | | |
| IRM cardiovasculaire, pression centrale, AGE Reader | | R | | R | | |
| Ablation FA | | | S | | | |
| ETT | | S | | | | |
| Scanner CT cardiaque | S | S (si non fait à V0) | | S | | |
| ECG | S | S | | S | R | S |
| Prélèvement sanguin (bilan biologique, péri-opératoire) | S | S | | | | |
| Prélèvement sanguin (métabolomique / lipidomique) | | R | | | | |
| Holter ECG de 8 jours | R | | | R | R | R |
| Test de marche de 6 minutes | | R | | | | |
| Recueil des événements indésirables | R | R | R | R | R | R |

* seulement les femmes en âge et capacité de procréer

S : acte réalisé dans le cadre de la prise en charge habituelle

R : acte réalisé dans le cadre de la recherche

5.4. Distinction soin-recherche

TABLEAU : Distinction entre les actes liés au « soin » et les actes ajoutés par la « recherche » pour les patients se prêtant à l'étude.

| | Actes, procédures et traitements liés aux soins | Actes, procédures et traitements ajoutés par la recherche |
|--|---|---|
|--|---|---|

| | | |
|----------------------------------|--|---|
| Consultations | Consultation (V0) Hospitalisation pour ablation (V1) Consultation à 3 mois (V2) Consultation à 12 mois (V4) | Consultation à 6 mois (V3) |
| ECG | A l'inclusion (V0), en péri-opératoire (V1a), à 3 mois (V2) et à 12 mois (V4) | ECG à 6 mois (V3) |
| Examen clinique | A l'inclusion (V0), en péri-opératoire (V1a), à 3 mois (V2) et à 12 mois (V4) | A la visite supplémentaire 6 mois (V3) |
| Holters | | Holters-ECG de 8 jours (V0, V2, V3 et V4) - pose lors de la visite et renvoi par courrier |
| Prises de sang | Bilan biologique pré-opératoire (créatinine, béta-HCG) (V0 et V1a) | Tube supplémentaire de sang (5 ml) pour la biobanque (plasmathèque) lors de l'hospitalisation (V1a) |
| Imagerie | Echographie cardiaque ETT lors de l'hospitalisation (V1a) Scanner cardiaque à l'inclusion (V0) ou lors de l'hospitalisation (V1a) et à 3 mois (V2) | IRM de recherche avec injection de Gadolinium lors de l'hospitalisation (V1a) et à 3 mois (V2) |
| Intervention chirurgicale | Ablation de FA (V1b) | |
| Autres | | -Test de marche de 6 minutes à V1a- Age Reader lors de l'hospitalisation (V1a) et à 3 mois (V2) -Mesure de la pression centrale (V1a et V2) |

5.5. Collection Biologique

L'échantillon issu du prélèvement réalisé dans le cadre de la recherche (5 ml, tube sec) fera l'objet d'une collection biologique (plasmathèque).

La collection sera conservée à -80°C au CRB de l'ICAN, **sous la responsabilité du Dr Sara Cipriani** pendant une durée de 10 ans après la fin de l'étude sous forme de 5 aliquots de 200 microlitres de sérum.

A l'issue de la recherche, les échantillons pourront être utilisés pour des analyses ultérieures non prévues dans le protocole pouvant se révéler intéressantes dans le domaine du cardiométabolisme, en fonction de l'évolution des connaissances scientifiques, sous réserve que le patient n'y soit pas opposé, après en avoir été informé comme indiqué dans le formulaire d'information/consentement.

Dans le cas de conservation de la collection à la fin de la recherche, la collection sera déclarée au ministre chargé de la recherche et au directeur de l'agence régionale de santé territorialement compétent (article L. 1243-3 du CSP).

| Type de prélèvement | Quantité | Lieu de conservation | Responsable de la collection | Finalité de la collection | Durée de la conservation | Devenir |
|-------------------------|----------|--|--|--|-------------------------------------|----------------------------------|
| Sérum (Tube sec) | 1 x 5 ml | CRB ICAN, E3M 6 ^e étage Pitié Salpêtrière | Sara Cipriani, responsable du CRB ICAN | Plasmathèque Recherches de biomarqueurs dans le domaine du cardiométabolisme | 10 ans après la fin de la recherche | Destruction à l'issue des 10 ans |

6 CRITERES D'ELIGIBILITE

6.1. Critères d'inclusion

Les critères suivants doivent être remplis pour que les sujets puissent être inclus dans l'étude :

- Patient âgé de 18 à 60 ans
- Diagnostic établi de fibrillation atriale paroxystique ou persistante, symptomatique depuis au moins 3 mois avec indication d'ablation par cathéter
- Episode de FA documenté par ECG au cours des 12 derniers mois
- Cœur structurellement sain, avec une FEVG > 50 %, un septum interventriculaire < 12 mm et un volume OG < 40mL/m² en ETT
- Ayant donné son consentement éclairé par écrit
- Être affilié à un régime de sécurité sociale français ou ayant droit

6.2. Critères de non inclusion

Les critères suivants constituent une exclusion pour participer à l'étude :

- Valvulopathie mitrale avec insuffisance de grade 2 à 4
- Insuffisance cardiaque (Stade NYHA II à IV en rythme sinusal et FEVG < 50%), cardiopathie hypertrophique ou cardiopathie congénitale
- Contre-indication à une anticoagulation orale
- Thrombus intracardiaque
- Antécédent d'ablation de l'oreillette gauche
- Antécédent de chirurgie cardiaque
- Contre-indication à la réalisation de l'IRM ou l'utilisation du produit de contraste DOTAREM™ (stimulateur cardiaque, défibrillateur, corps étrangers ou prothèse, valves cardiaques d'ancienne génération, clips chirurgicaux vasculaires ferromagnétiques d'ancienne génération, type traitement d'anévrismes endocraniens, neurosimulateur, implants cochléaires, dispositif d'injection automatisée type pompe à insuline, et de manière plus générale tout matériel de type médical électronique inamovible, maladie rénale avec DFG < 30 mL/min, hypersensibilité à l'acide gadotérique ou aux excipients cf §2.6)
- Antécédents d'infarctus du myocarde ou d'angioplastie coronaire au cours des trois derniers mois
- Maladie pulmonaire obstructive chronique
- Être privé de liberté ou sous protection juridique (sous tutelle ou sous curatelle)
- Être une femme enceinte, allaitante, en âge de procréer en l'absence de contraception efficace
- Participation à une autre recherche interventionnelle portant sur un produit de santé

6.3. Modalités de recrutement

L'ensemble des sujets seront recrutés au sein de l'Unité de rythmologie de l'Institut de Cardiologie de l'hôpital Pitié-Salpêtrière, en consultation ou en hospitalisation. L'Unité de rythmologie, au sein de ce département, présente une expertise particulière dans l'ablation de fibrillation atriale avec environ 300 patients bénéficiant de ce type de procédure par an.

Tableau récapitulatif

| | Nombre de patients |
|---|--------------------|
| Nombre total de sujets sélectionnés | 60 |
| Nombre de centres | 1 |
| Période d'inclusion (mois) | 24 |
| Nombre des sujets / centre | 60 |
| Nombre de sujets / centre / mois | 2,5 |

6.4. Règles d'arrêt

Critères et modalités d'arrêt prématuré des actes pratiqués dans le cadre de la recherche

Différentes situations existent

- Arrêt temporaire des actes pratiqués dans le cadre de la recherche, l'investigateur doit documenter la raison de l'arrêt et sa reprise dans le dossier source du sujet et le CRF
- Arrêt prématuré des actes pratiqués dans le cadre de la recherche, mais le sujet reste dans la recherche, jusqu'à la fin de sa participation, l'investigateur doit documenter la raison
- Arrêt prématuré des actes pratiqués dans le cadre de la recherche, et arrêt de participation à la recherche

L'investigateur doit :

- Documenter la ou les raison(s)
- Recueillir les critères d'évaluation au moment de l'arrêt de participation à la recherche, si le sujet est d'accord
- Prévoir un suivi du sujet, notamment en cas d'effet indésirable grave

En cas d'évènements indésirables graves ils devront être notifiés par l'investigateur au promoteur et faire l'objet d'un suivi pendant les 3 mois suivant l'arrêt prématuré des actes pratiqués dans le cadre de la recherche. La notification de l'évènement indésirable grave sera transmise par mail (eig-vigilance.drc@aphp.fr) au promoteur. L'évènement indésirable grave sera suivi jusqu'à sa résolution.

Critères et modalités d'arrêt prématuré de la participation à la recherche d'un sujet

- Tout sujet peut arrêter sa participation à la recherche, à n'importe quel moment et quelle qu'en soit la raison.
- Si le sujet présente au cours de sa participation à la recherche un des critères de non-inclusion ci-dessous, alors le produit/l'acte de la recherche devra être arrêté mais le sujet continuera à être suivi dans la recherche
 - Intolérance au gadolinium ou insuffisance rénale sévère (DFG < 30 mL/min).
 - Pour l'IRM : claustrophobie, pace maker, corps métallique étranger
 - Femme enceinte ou allaitante

- L'investigateur peut interrompre temporairement ou définitivement la participation d'un sujet à la recherche pour toute raison ayant un impact sur sa sécurité ou qui servirait au mieux les intérêts du sujet.
- Sujet perdu de vue : on ne sait pas ce qu'est devenu le sujet. L'investigateur doit mettre tout en œuvre pour reprendre contact avec le sujet (et le documenter dans le dossier source) afin de savoir au moins si le sujet est vivant ou décédé. En cas d'arrêt prématuré de la recherche d'un sujet, ou de retrait du consentement, les données le concernant recueillies avant l'arrêt prématuré pourront être utilisées. Le patient sera suivi conformément à la prise en charge habituelle, c'est-à-dire qu'il aura une consultation avec son rythmologue 3 mois et 12 mois après son ablation avec la réalisation d'un scanner à 3 mois.
- En cas d'évènements indésirables graves, se reporter au § de vigilance correspondante
- Le cahier d'observation doit lister les différentes raisons d'arrêt de participation à la recherche :
 - Effet indésirable
 - Autre problème médical
 - Raison personnelle du sujet
 - Retrait explicite de consentement.
 - Perdu de vue

Suivi des sujets suite à un arrêt prématuré

L'arrêt de participation d'un sujet ne changera en rien sa prise en charge habituelle par rapport à sa maladie.

En cas d'évènements indésirables graves lors de l'arrêt prématuré des actes pratiqués dans le cadre de la recherche et de participation à la recherche du patient : cf. paragraphe 6.4.1

Modalités de remplacement de ces personnes, le cas échéant

Les patients arrêtant leur participation prématurément ne seront pas remplacés.

Arrêt d'une partie ou de la totalité de la recherche

Le promoteur AP-HP ou l'Autorité Compétente (ANSM) peuvent interrompre prématurément de façon temporaire ou définitive toute ou une partie de la recherche, en cas d'effets indésirables graves inattendus (SUSARS).

De même, des faits imprévus, de nouvelles informations relatives à l'acte pratiqué ou au produit utilisé au vu desquels les objectifs de la recherche ou du programme clinique ne seront vraisemblablement pas atteints, peuvent amener le promoteur AP-HP ou l'Autorité Compétente (ANSM) à interrompre prématurément la recherche.

Le promoteur AP-HP se réserve le droit de suspendre définitivement les inclusions, à tout moment, s'il s'avère que les objectifs d'inclusion ne sont pas atteints.

En cas d'arrêt prématuré de la recherche pour des raisons de sécurité, la décision et la justification sont transmises par le promoteur AP-HP dans un délai de 15 jours à l'Autorité Compétente (ANSM) et au CPP dans le cadre d'une modification substantielle.

7 TRAITEMENT ADMINISTRE AUX PERSONNES QUI SE PRETENT A LA RECHERCHE

7.1. Description du produit nécessaire à la réalisation de la recherche

7.1.1. Description du produit de contraste

Seul le DOTAREM (gadolinium 0,5MMOL/ML (INJECTABLE)), produit de contraste pour l'IRM, est administré pour les besoins de la recherche. Ce produit est obligatoire pour visualiser finement l'anatomie cardiaque et ainsi corrélérer les paramètres obtenus par imagerie à résonance magnétique et les paramètres électrophysiologiques obtenus lors de l'ablation par cathéter (critère d'évaluation principal). Le DOTAREM est utilisé en routine pour les IRM cardiaques.

Ce médicament est à usage diagnostique uniquement et à administrer par voie veineuse. La dose recommandée est de 0,1 mmol/kg soit 0,2 mL/kg, chez l'adulte comme chez l'enfant et le nourrisson.

Contre-indications : antécédents d'hypersensibilité à l'acide gadotérique ou produits de contraste gadolinés, à la méglumine.

Tous les produits de contraste pour IRM peuvent être à l'origine de réactions d'hypersensibilité mineures ou majeures, pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ces réactions d'hypersensibilité sont de nature allergique (réactions dites anaphylactiques lorsqu'elles sont graves) ou non allergique. Elles peuvent être immédiates (moins de 60 minutes), ou retardées (jusqu'à 7 jours). Il existe un risque d'hypersensibilité quelle que soit la dose injectée. Les patients ayant déjà présenté une réaction lors d'une précédente administration d'un produit de contraste IRM à base de gadolinium ont un risque augmenté de nouvelle réaction en cas de ré-administration du même produit, ou éventuellement d'un autre, et sont donc considérés comme sujets à risque.

L'injection d'acide gadotérique peut aggraver les symptômes d'un asthme existant. Chez les patients présentant un asthme non contrôlé par le traitement, la décision d'administrer l'acide gadotérique doit être prise après une évaluation approfondie du rapport bénéfice/risque.

7.1.2. Description des logiciels utilisés

Le logiciel MEDIS (marqué CE), qui est un logiciel commercial dédié à l'analyse des images cardiaque, sera utilisé pour mesurer les valeurs d'état de l'art de masses et volumes ventriculaires et atriaux. En effet, les masses myocardiques, les épaisseurs myocardiques ainsi que les volumes en fin de systole et en fin de diastole des cavités cardiaques seront calculées.

Le logiciel Cardio-Track sera utilisé pour estimer à partir des séquences IRM standard (sans injection) de ciné SSFP la déformation myocardique (strains longitudinal, radial et circonférentiel) dans le ventricule gauche et l'oreillette gauche. Ces indices quantitatifs seront mesurés de manière globale et régionale, c'est-à-dire pour les segments myocardiques préalablement définis et préconisés par les recommandations.

Le logiciel 4D FLOW permet l'analyse du flux 4D dans l'OG.

7.2. Traitement (médicamenteux, non médicamenteux, chirurgicaux) autorisés et interdits, y compris les traitements de secours

Aucun traitement (médicamenteux, non médicamenteux, chirurgical) n'est interdit pendant la durée de l'étude. En revanche, l'investigateur en charge du patient doit être tenu au courant des changements ou introductions de traitement durant l'étude.

8 EVALUATION DE L'EFFICACITE

Non applicable

9 COMITE DE PILOTAGE DE LA RECHERCHE

Un Comité de pilotage sera mis en place (suivi de l'état d'avancement, points budgétaires...)

Il sera composé de Nicolas Badenco, Jacques Ropers, Alban Redheuil, Nadja Kachenoura, Stéphanie Khoury (Louise Meyfroit), et un représentant du promoteur (Chef de projet DRCI).

Rôle :

- Définir l'organisation générale de la recherche, coordonner les informations, déterminer initialement la méthodologie et surveiller le déroulement de la recherche.
- Proposer des conduites à tenir en cours de recherche. Le promoteur DRCI reste décisionnaire.

10 EVALUATION DE LA SECURITE – RISQUES ET CONTRAINTES AJOUTES PAR LA RECHERCHE

10.1. Définitions

D'après l'article R.1123-46 du Code de la Santé Publique :

- **Evènement indésirable**

Toute manifestation nocive survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine que cette manifestation soit liée ou non à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

- **Effet indésirable**

Evènement indésirable survenant chez une personne qui se prête à une recherche impliquant la personne humaine, lorsque cet évènement est lié à la recherche ou au produit sur lequel porte cette recherche.

- **Evènement ou effet indésirable grave**

Tout évènement ou effet indésirable qui entraîne la mort, met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche, nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation, provoque une incapacité ou un handicap important ou durable, ou bien se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

- **Effet indésirable inattendu**

Tout effet indésirable dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux produits, actes pratiqués et méthodes utilisés au cours de la recherche.

D'après l'article R.1123-46 du Code de la Santé Publique et l'avis au promoteur d'essais cliniques ne portant pas sur un produit de santé (ANSM) :

- **Fait nouveau**

Toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.

A titre d'exemples, il s'agit :

- De l'augmentation cliniquement significative de la fréquence d'apparition d'un effet indésirable grave attendu ;

- D'un arrêt anticipé ou une interruption temporaire pour des raisons de sécurité d'un essai conduit dans un autre pays avec le même produit (acte ou méthode) que celui qui fait l'objet de la recherche en France ;
- De recommandations du comité de surveillance indépendant, le cas échéant, si elles sont pertinentes pour la sécurité des personnes ;
- Des suspicions d'effets indésirables graves inattendus survenues chez des participants ayant terminé l'essai et qui sont notifiés par l'investigateur au promoteur, ainsi que des rapports de suivi éventuels.

10.2. Rôles de l'investigateur

L'investigateur doit **évaluer pour chaque évènement indésirable sa gravité** et reporter tous les évènements indésirables graves et non graves dans le cahier d'observation électronique (eCRF).

L'investigateur doit **documenter au mieux** les évènements indésirables graves et donner dans la mesure du possible, le diagnostic médical définitif.

L'investigateur doit **évaluer l'intensité** des évènements indésirables :

- *Léger : toléré par le patient, n'interférant pas avec ses activités quotidiennes*
- *Modéré : suffisamment inconfortable pour altérer les activités quotidiennes*
- *Sévère : qui empêche les activités quotidiennes*

L'investigateur doit **évaluer le lien de causalité** des évènements indésirables graves avec la recherche.

La méthode utilisée par l'investigateur, basée sur la méthode binaire (EVCTM), repose sur les 2 termes de causalité suivants :

- Lié à la recherche
- Non lié à la recherche

10.2.1. Evènements indésirables graves nécessitant une notification sans délai par l'investigateur au promoteur

Selon l'article R.1123-49 du Code de la Santé Publique, l'investigateur notifie au promoteur sans délai à compter du jour où il en a connaissance tous les évènements indésirables graves, survenus au cours d'une recherche mentionnée au 1^{er} de l'article L. 1121-1, à l'exception de ceux qui sont recensés dans le protocole ([cf. section 10.2.2](#)) comme ne nécessitant pas de notification.

Un évènement indésirable grave présente l'un des critères suivants :

- 1- Évènement qui entraîne la mort,
- 2- Évènement qui met en danger la vie de la personne qui se prête à la recherche,
- 3- Évènement qui nécessite une hospitalisation ou la prolongation de l'hospitalisation,
- 4- Évènement qui provoque une incapacité ou un handicap important ou durable,
- 5- Évènement qui se traduit par une anomalie ou une malformation congénitale.

10.2.2. Spécificités du protocole

Autres évènements nécessitant une notification sans délai par l'investigateur au promoteur

- Evènements indésirables jugés comme « médicalement significatifs »
 - Les évènements indésirables graves liés à l'IRM : malaise sévère, crise d'angoisse/crise de panique sévère
- Hypersensibilité sévère au produit de contraste injecté

Ces évènements indésirables doivent être notifiés au promoteur par l'investigateur sans délai à compter du jour où il en a connaissance, selon les mêmes modalités et délais que les évènements indésirables graves (cf. supra).

- Exposition ***in utero***

Toute grossesse survenue au cours de la recherche, même si elle n'est pas associée à un évènement indésirable doit être notifiée au promoteur par l'investigateur sans délai à compter du jour où il en a connaissance.

- Exposition **durant l'allaitement**

Les expositions durant l'allaitement ont lieu lorsqu'un nourrisson ou un enfant a pu être exposé au cours de l'allaitement d'une mère ayant bénéficié d'un acte/une procédure ajoutée par la recherche.

Même si elle n'est pas associée à un évènement indésirable, l'exposition durant l'allaitement doit être notifiée au promoteur par l'investigateur sans délai à compter du jour où il en a connaissance.

Evènements indésirables graves ne nécessitant pas une notification sans délai par l'investigateur au promoteur

Ces évènements indésirables graves sont uniquement recueillis dans le cahier d'observation.

- *Evolution naturelle et habituelle de la pathologie :*

Il y a une possibilité de récurrence de fibrillation atriale chez les patients qui en ont déjà présenté, avec sensations de palpitation, essoufflement et fatigue inhabituelle pouvant pousser le patient à consulter et à être hospitalisé. Ces symptômes sont indépendants de la recherche proposée dans ce protocole et font partie de l'évolution naturelle de la maladie.

- *Circonstances particulières*

Les cas d'hospitalisations suivants ne nécessitent pas de notification immédiate par l'investigateur :

- Hospitalisation pour une pathologie préexistante
- Hospitalisation pour traitement médical ou chirurgical programmée avant la recherche
- Admission pour raisons sociale ou administrative
- Passage aux urgences (< 12 heures)

- *Evènements indésirables susceptibles d'être liés aux traitements prescrits dans le cadre du soin pendant le suivi de la recherche*

Ces effets indésirables doivent être notifiés par l'investigateur au centre régional de pharmacovigilance dont il dépend.

Période de notification immédiate des EIG par l'investigateur au promoteur

L'investigateur doit notifier immédiatement au promoteur les évènements indésirables graves tels que définis dans la rubrique correspondante :

- À partir de la date de signature du consentement
- Pendant toute la durée de suivi du participant prévue par la recherche
- Sans limitation de temps, lorsque l'EIG est susceptible d'être dû aux actes/procédures/examens ajoutés par la recherche et/ou produits administrés.

Modalités et délais de notification au promoteur

La notification initiale d'EIG fait l'objet d'un rapport écrit et signé par l'investigateur à l'aide d'un formulaire de notification des EIG spécifique à la recherche et prévu à cet effet (dans le cahier d'observation).

Chaque item de ce document doit être complété par l'investigateur pour permettre au promoteur d'effectuer une analyse pertinente.

La notification initiale d'un événement indésirable grave au promoteur doit être suivie rapidement par un (ou des) rapport(s) complémentaire(s) écrit(s) détaillé(s) permettant de suivre l'évolution du cas en vigilance ou de compléter les informations.

L'investigateur transmettra, dans la mesure du possible, tout document pouvant être utile au promoteur (comptes rendus médicaux, résultats biologiques, résultats d'examens complémentaires, etc.). Ces documents devront être rendus anonymes. Par ailleurs, ils devront être complétés par les mentions suivantes : acronyme de la recherche, numéro et initiales du participant.

Tout événement indésirable sera suivi jusqu'à sa complète résolution (stabilisation à un niveau jugé acceptable par l'investigateur ou retour à l'état antérieur) même si le participant est sorti de la recherche.

La notification initiale, les rapports de suivi d'EIG et tout autre document seront transmis au promoteur représenté par son secteur Vigilance, par mail (eig-vigilance.drc@aphp.fr). Il est à noter qu'il est possible de transmettre les EIG au secteur Vigilance par télécopie au 01 44 84 17 99 uniquement en cas de tentative infructueuse d'envoi des EIG par mail (afin d'éviter les doublons).

Dans le cas d'une recherche avec e-CRF :

- L'investigateur complète le formulaire de notification d'EIG dans l'e-CRF, le valide, l'imprime, le signe puis l'envoie par mail ;
- En cas d'impossibilité de connexion à l'e-CRF, l'investigateur complètera, signera et adressera le formulaire de notification d'EIG au secteur Vigilance. Dès que la connexion sera rétablie, il régularisera en complétant le formulaire de notification d'EIG dans l'e-CRF.

L'investigateur doit répondre à toute demande d'informations complémentaires émanant du promoteur.

Pour toute question relative à la notification d'un événement indésirable, il est possible de contacter le secteur Vigilance par courriel : vigilance.drc@aphp.fr.

En cas d'exposition in utero, l'investigateur complète le « formulaire de notification et de suivi d'une grossesse apparue au décours d'une recherche ».

L'investigateur doit suivre la femme enceinte jusqu'au terme de la grossesse ou de son interruption et en notifier l'issue au promoteur avec ce formulaire.

Si l'issue de la grossesse entre dans le cadre de la définition des événements indésirables graves (avortement spontané, interruption de grossesse, mort fœtale, anomalie congénitale, etc.), l'investigateur doit suivre les modalités de notification des EIG.

La notification initiale de grossesse, les rapports de suivi d'EIG et tout autre document seront transmis au promoteur selon les mêmes modalités que précisées ci-dessus.

10.3 Rôles du promoteur

Le promoteur représenté par son secteur Vigilance évalue la sécurité des participants, de façon continue, tout au long de la recherche.

10.3.1. Analyse et déclaration des événements indésirables graves

Le promoteur évalue :

- La **gravité** de tous les événements indésirables qui lui sont rapportés,
- Leur **lien de causalité** avec chacun des actes / procédures / examens spécifiques ajoutés par la recherche,
- Tous les événements indésirables graves pour lesquels l'investigateur et/ou le promoteur estime qu'une relation de causalité avec les actes, spécifiquement ajoutés par la recherche peut être raisonnablement envisagée sont considérés comme des suspicions d'effets indésirables graves.
- Le **caractère attendu ou inattendu** des effets indésirables graves.
- Tout effet indésirable grave dont la nature, la sévérité ou l'évolution ne concorde pas avec les informations relatives aux actes / procédures pratiqués et ou produits administrés au cours de la recherche est considéré comme inattendu.
- L'évaluation du caractère attendu / inattendu d'un effet indésirable grave est effectuée par le promoteur représenté par son secteur Vigilance sur la base des informations décrites ci-dessous.

Les événements indésirables potentiellement liés aux interventions, procédures ou examens spécifiques à l'étude et qui sont attendus, sont :

- L'IRM est un examen de routine, mais il nécessite l'injection d'un produit de contraste, le Dotarem (acide gadotérique). Occasionnellement, les patients (<4%) ont un effet indésirable associé à l'administration de l'acide gadotérique, les plus fréquents étant la douleur, la sensation de chaud ou de froid au point d'injection, les nausées, l'hypersensibilité/allergie à l'agent de contraste, l'insuffisance rénale, la fuite/diffusion d'agent de contraste pendant la perfusion. Les effets secondaires associés à l'utilisation de l'acide gadotérique sont généralement d'intensité légère à modérée et de nature transitoire. Les effets indésirables attendus liés à l'IRM sont : claustrophobie (anxiété, sensation d'enfermement, panique, sueurs et difficultés respiratoires), crise d'angoisse, nausées, vomissements, attaque de panique, vertiges, malaise sans conséquences traumatiques.
- L'échocardiogramme est un examen de routine. Les effets indésirables graves attendus sont une légère éruption cutanée et une légère irritation à l'endroit où sont placées les électrodes et la sonde d'échographie.
- Le test de marche de 6 minutes est un examen de routine. Il ne comporte pas d'effet indésirable attendu.
- Le Holter-ECG 8 jours : Le patient aura un dispositif mis en place sur son thorax par le biais d'électrodes, une irritation cutanée sans gravité peut se manifester.
- AGE Reader : aucun événement indésirable grave n'est attendu.
- Mesure de pression : aucun événement indésirable grave n'est attendu.
- Prélèvement sanguin : hématome, malaise vagal, douleur au point de ponction.

Le promoteur déclare toute suspicion d'effet indésirable grave inattendu (SUSAR), dans les délais réglementaires, auprès de l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé (ANSM) :

- La déclaration initiale doit être réalisée sans délai à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance dans le cas d'effet indésirable grave inattendu ayant entraîné la mort ou mis la vie en danger et dans un délai de 15 jours à compter du jour où le promoteur en a eu connaissance pour le cas des autres effets indésirables graves inattendus ;
- Toutes les informations complémentaires pertinentes, doivent être déclarées par le promoteur sous forme de rapports de suivi, dans un délai de 8 jour calendaire à compter du moment où il dispose de ces informations.

Le promoteur informe tous les investigateurs concernés de toute donnée qui pourrait avoir un impact défavorable sur la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche.

10.3.2. Analyse et déclaration des autres données de sécurité

D'après l'article 1123-46 du Code de la Santé Publique, un fait nouveau est défini par toute nouvelle donnée pouvant conduire à une réévaluation du rapport des bénéfices et des risques de la recherche ou du produit objet de la recherche, à des modifications dans l'utilisation de ce produit, dans la conduite de la recherche, ou des documents relatifs à la recherche, ou à suspendre ou interrompre ou modifier le protocole de la recherche ou des recherches similaires.

Le promoteur informe sans délai l'autorité compétente et le comité de protection des personnes des faits nouveaux et, le cas échéant, des mesures prises, à compter du jour où il en a eu connaissance.

A la suite de la déclaration initiale relative à un fait nouveau, le promoteur adresse sous forme d'un rapport de suivi du fait nouveau, toute information complémentaire pertinente relative à ce fait nouveau dans un délai de 7 jours maximum à compter du moment où il dispose de ces informations.

10.3.3. Rapport annuel de sécurité

Le promoteur doit établir une fois par an pendant toute la durée de la recherche un rapport annuel de sécurité (RAS ou annual safety report – [ASR]) comprenant notamment :

- Une analyse de la sécurité des personnes qui se prêtent à la recherche,
- Une liste de toutes les suspicions d'effets indésirables graves survenus en France dans la recherche concernée, pendant la période couverte par le rapport,
- Les tableaux de synthèse comprenant tous les EIG survenus depuis le début de la recherche.

Le rapport annuel de sécurité est transmis dans les 60 jours après la date anniversaire correspondant à la date du premier participant inclus dans la recherche.

10.4. Comité de Surveillance Indépendant

Dans le cadre de cette recherche et compte tenu du très faible risque pour les participants, il n'est pas jugé utile de nommer un CSI.

11 GESTION DES DONNEES

11.1. Modalités de recueil des données

Un cahier d'observation électronique (eCRF) CleanWEB sera créé pour le protocole et rempli pour chaque participant (serveur AP-HP). Il contiendra les données cliniques nécessaires à la réalisation de l'étude. Les données, pseudonymisées, seront saisies dans l'eCRF par le TEC ou un membre habilité de l'équipe investigatrice. La recherche prévoit la collecte de données par les dispositifs médicaux (IRM, Holter-ECG, données cathéter d'ablation et Age reader).

11.2. Droit d'accès aux données et documents source

11.2.1. Accès aux données

Conformément aux BPC :

- le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données source,

aux documents source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur ou d'inspection par l'autorité compétente,

- les investigateurs mettront à disposition des personnes chargées du suivi, du contrôle de qualité, de l'audit ou de l'inspection de la recherche interventionnelle impliquant la personne humaine, les documents et données individuelles strictement nécessaires à ce contrôle, conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

11.2.2. Documents source

Les documents source étant définis comme tout document ou objet original permettant de prouver l'existence ou l'exactitude d'une donnée ou d'un fait enregistré au cours de la recherche seront conservés selon la réglementation en vigueur par l'investigateur ou par l'hôpital s'il s'agit d'un dossier médical hospitalier.

Liste du type de documents sources :

- Dossier médical
- Original de résultats de bilan biologique
- Compte-rendu d'hospitalisation et d'exams
- Compte-rendu d'analyses des images de l'IRM
- Fiche de rapport synthétique des holters-ECG de 8 jours
- Les données brutes issues des acquisitions par les dispositifs médicaux dans des formats standards (par exemple : .csv, .excel, .dicom, .edf).

11.2.3. Confidentialité des données

Les personnes chargées du contrôle de qualité d'une recherche impliquant la personne humaine (article L.1121-3 du code de la santé publique), prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives à la recherche, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus.

Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel (selon les conditions définies par les articles 226-13 et 226-14 du code pénal).

Pendant la recherche impliquant la personne humaine et à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues non identifiantes.

Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Seules les initiales du nom et du prénom seront enregistrées, accompagnées d'un numéro codé propre à la recherche indiquant l'ordre d'inclusion des sujets.

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche a donné son accord par écrit pour l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

11.3. Traitement des données et conservation des documents et des données

11.3.1. Identification du responsable et du(es) lieu(x) de la gestion du(es) traitement(s) des données

La recherche CATS-AF est réalisée dans le cadre d'un consortium Européen Maestria (Machine Learning and Artificial Intelligence for Early Detection of Stroke and Atrial Fibrillation, <https://maestria-h2020.com/>).

L'ensemble des données recueillies dans le cadre de la recherche seront utilisées par les partenaires de Maestria, pour des analyses pouvant utiliser l'intelligence artificielle et conformément aux accords existants entre les partenaires assurant la protection des données :

- Les données pseudonymisées seront stockées en France dans la base de données Maestria gérée par l'Institut Mines Télécom (IMT, sous la responsabilité de Luis Pineda), ainsi que dans le système informatique du promoteur.
- Les holters seront transférées via IMT à la société IDOVEN en Espagne (<https://idoven.ai>) pour analyse, sous la responsabilité du Dr Manuel Marina Breysse, cardiogiste, CEO.
- Les données d'imagerie seront analysées par l'IHU-ICAN (sous la responsabilité du Dr Khaoula Bouazizi) et Sorbonne Université (sous la responsabilité du Dr. Nadjia Kachenoura).
- Les analyses statistiques et l'intégration des données de la recherche seront réalisées par l'AP-HP (l'URC PSL-CFX (Unité de Recherche Clinique), l'IHU-ICAN (sous la responsabilité de Maharajah Ponnaiah) et Sorbonne Université (Dr. Nadjia Kachenoura).

11.3.2. Saisie des données

La saisie des données non identifiantes sera réalisée sur un support électronique via un navigateur internet.

Les personnes responsables du remplissage de l'eCRF (investigateur, TEC...) devront être définies et identifiées dans le tableau de délégations des fonctions de chaque centre (conservé dans le classeur investigateur).

11.4. Propriété des données

L'AP-HP est propriétaire des données et aucune utilisation ou transmission à un tiers ne peut être effectuée sans son accord préalable.

12 ASPECTS STATISTIQUES

12.1. Description des méthodes statistiques prévues

Les caractéristiques cliniques à l'inclusion des patients seront décrites ainsi que les données socio-démographiques et d'imagerie. Les variables continues seront décrites par leur moyenne, leur écart-type, leur médiane, leurs quartiles et leurs valeurs extrêmes. Les variables catégorielles seront décrites par leur fréquence et leurs pourcentages.

De façon générale, les analyses seront menées de manière exploratoire dans l'objectif d'élucider de la manière la plus complète possible les relations entre les données recueillies par l'IRM cardiaque et les données d'électrophysiologie.

Dans un premier temps, la recherche d'une corrélation entre les paramètres morphologiques et fonctionnels en IRM de l'OG et les données électrophysiologiques fera appel au test du coefficient de corrélation de Spearman. Trois valeurs de seuils seront utilisées pour définir le bas-voltage du signal atrial recueilli (<0.5 mV, < 0.3 mV et <0.1 mV).

Une modélisation des données sera réalisée au moyen de modèles statistiques adaptés au type des données (données continues ou pourcentages). La comparaison des modèles emboîtés sera réalisée au moyen de tests du rapport de vraisemblance et par les valeurs d'AIC des modèles pour les modèles non emboîtés. La dépendance des relations entre les paramètres d'IRM et d'électrophysiologie vis-à-vis des autres caractéristiques des sujets sera investiguée au moyen de termes d'interaction introduits dans les modèles.

Un modèle logistique sera utilisé pour modéliser la probabilité de la présence de zones de bas-voltage en fonction du strain global. Un modèle logistique utilisant des *splines* cubiques

(appartenant à la famille des modèles additifs généralisés, *Generalized Additive Models*, GAM) sera utilisé pour explorer et décrire l'éventuelle non-linéarité de la relation.

L'analyse de l'association entre les valeurs de strain myocardique et la surface des zones de bas-voltage de l'oreillette gauche sera conduite au moyen de modèles linéaires et de modèles additifs généralisés qui permettront de tenir compte de l'éventuelle non-linéarité à l'aide de splines cubiques.

Une courbe ROC présentant les valeurs de sensibilité et de spécificité pour la présence de zones de bas-voltage de l'oreillette gauche en fonction du seuil de déformation sera estimé, et cela pour les 3 seuils de bas-voltage pré-identifiés.

Pour les mesures au niveau régional (déformation régionale segmentaire, flux 4D, volume et rehaussement tardif), des modèles à effets aléatoires seront utilisés pour explorer les interrelations entre paramètres d'IRM et d'électrophysiologie en tenant compte des corrélations entre les données provenant des mesures réalisées chez les mêmes sujets.

Les patients présentant une récurrence de fibrillation atriale seront comparés à ceux sans récurrence par un test de Mann-Whitney pour les variables continues et par un test de Fisher pour les variables catégorielles.

Un modèle de Cox sera utilisé pour évaluer la valeur prédictive sur la récurrence de fibrillation atriale post-ablation (1) des paramètres morphologiques et fonctionnels de l'oreillette gauche mesurés en échocardiographie, (2) des paramètres de l'étude électrophysiologique et (3) de la réserve fonctionnelle atriale gauche après manœuvre de remplissage passif. Les facteurs de confusion connus tels que le type de FA, l'ancienneté de la FA, le volume de l'OG, la présence d'hypertension artérielle seront intégrés au modèle. La méthode de Kaplan Meier sera utilisée pour l'estimation des délais jusqu'à la fibrillation atriale.

L'association entre la capacité d'effort mesurée par un test de marche de 6 minutes et (1) la réserve fonctionnelle atriale gauche après manœuvre de remplissage passif, (2) la valeur des paramètres morphologiques et fonctionnels de l'oreillette gauche mesurés en IRM et (3) en échocardiographie, sera réalisée à l'aide de modèles linéaires et de modèles additifs en cas de non-linéarité.

Les analyses statistiques seront réalisées à l'aide du logiciel R, V. 3.6.1 ou ultérieure. Les paramètres des modèles additifs seront estimés à l'aide du package GAM de R.

12.2. Hypothèses de calcul du nombre de sujets nécessaires et résultat

S'agissant d'une étude à visée exploratoire sans hypothèse spécifique a priori, le nombre de 60 sujets à inclure a été fixé de manière pragmatique pour correspondre au nombre de patients pouvant être inclus sur une période maximale de 2 ans.

12.3. Degré de signification statistique prévu

Les tests statistiques seront bilatéraux dans le seuil habituel de 5%.

12.4. Critères statistiques d'arrêt de la recherche.

Non applicable

12.5. Méthode de prise en compte des données manquantes, inutilisées ou non valides

Les données manquantes seront exclues dans les analyses descriptives.

12.6. Gestion des modifications apportées au plan d'analyse de la stratégie initiale.

Les modifications apportées feront l'objet d'amendement et seront notifiées dans la publication finale.

12.7. Choix des personnes à inclure dans les analyses

Tous les patients inclus seront analysés.

13 CONTROLE ET ASSURANCE DE LA QUALITE

Chaque projet de recherche impliquant la personne humaine pris en charge par l'AP-HP est classé selon le risque prévisionnel encouru par les personnes se prêtant aux recherches grâce à la classification des recherches interventionnelles impliquant la personne humaine à promotion AP-HP :

13.1. Organisation générale

Le promoteur doit s'assurer de la sécurité et du respect des personnes qui ont accepté de participer à la recherche. Il doit mettre en place un système d'assurance qualité permettant de surveiller au mieux le déroulement de la recherche dans les centres investigateurs.

A cet effet, le promoteur mandate des Attachés de Recherche Clinique (ARC) qui ont pour mission principale d'effectuer des visites régulières de suivi dans les lieux de recherche après avoir effectué les visites d'ouvertures.

Les objectifs du suivi de la recherche, tels que définis dans les Bonnes Pratiques Cliniques, (BPC §5.18.1) sont de vérifier que :

- le droit, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à la recherche sont satisfaits,
- les données rapportées sont exactes, complètes et cohérentes avec les documents sources,
- la recherche est conduite conformément au protocole en vigueur, aux BPC et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

13.1.1. Stratégie d'ouverture des centres

La stratégie d'ouverture des centres mise en place pour cette recherche est déterminée grâce au plan de monitoring adapté.

13.1.2. Etendue du monitoring des centres

Dans le cas de cette recherche à risque **B**, le choix d'un niveau de monitoring adapté a été pondéré en fonction de la complexité, l'impact et le budget de la recherche. A cet effet, le promoteur en accord avec l'investigateur coordonnateur a déterminé le score logistique et impact qui a permis d'obtenir le niveau de monitoring à mettre en place sur la recherche : niveau minimal.

13.2. Contrôle de qualité

Un Attaché de Recherche Clinique (ARC) mandaté par le promoteur s'assurera de la bonne réalisation de la recherche, du recueil des données générées par écrit, de leur documentation, enregistrement et rapport, en accord avec les Procédures Opératoires Standard mises en application au sein de la DRCI et conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques ainsi qu'aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

L'investigateur et les membres de son équipe acceptent de se rendre disponibles lors des visites de Contrôle de qualité effectuées à intervalles réguliers par l'Attaché de Recherche Clinique. Lors de ces visites, les éléments suivants pourront être revus selon le niveau de monitoring :

- Consentement écrit ;
- Respect du protocole de la recherche et des procédures qui y sont définies ;
- Qualité des données recueillies dans le cahier d'observation : exactitude, données manquantes, cohérence des données avec les documents "source" (dossiers médicaux, carnets de rendez-vous, originaux des résultats de laboratoire, etc.) ;
- Gestion des produits utilisés.

13.3. Cahier d'observation

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées dans les cahiers d'observation. Les données devront être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et enregistrées dans ces cahiers de façon explicite. Chaque donnée manquante devra être codée. Ce cahier d'observation électronique sera mis en place dans chacun des centres grâce à un support Internet de recueil des données. Un document d'aide pour l'utilisation de cet outil sera fourni aux investigateurs.

Le remplissage du cahier d'observation via internet par l'investigateur permet ainsi à l'ARC de visualiser rapidement et à distance les données. L'investigateur est responsable de l'exactitude, de la qualité et de la pertinence de toutes les données saisies. De plus, lors de leurs saisies, ces données sont immédiatement vérifiées grâce à des contrôles de cohérence. A ce titre, l'investigateur doit valider toute modification de valeur dans le CRF. Ces modifications font l'objet d'un audit trail. Une justification peut éventuellement être intégrée en commentaire.

Une impression papier sera demandée en fin d'étude, authentifiée (datée et signée) par l'investigateur. Une copie du document authentifié à destination du promoteur devra être archivée par l'investigateur.

13.4. Gestion des non conformités

Tout évènement survenant suite au non-respect du protocole, des procédures opératoires standardisées, des bonnes pratiques cliniques ou des dispositions législatives et réglementaires en vigueur par un investigateur ou toute autre personne impliquée dans la conduite de la recherche doit faire l'objet d'une déclaration de non-conformité au promoteur.

Ces non-conformités seront gérées conformément aux procédures du promoteur.

13.5. Audit / inspections

Les investigateurs s'engagent à accepter les audits d'assurance qualité effectués par le promoteur ainsi que les inspections effectuées par les autorités compétentes. Toutes les données, tous les documents et rapports peuvent faire l'objet d'audits et d'inspections réglementaires sans que puisse être opposé le secret médical.

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des responsables de la recherche. Il a pour objectif de s'assurer de la qualité de la recherche, de la validité de ses résultats et du respect de la loi et des réglementations en vigueur.

Les personnes qui dirigent et surveillent la recherche acceptent de se conformer aux exigences du promoteur et à l'autorité compétente en ce qui concerne un audit ou une inspection de la recherche.

L'audit pourra s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

13.6. Engagement de responsabilités de l'Investigateur Principal

Avant de démarrer la recherche, chaque investigateur fournira au représentant du promoteur de la recherche son curriculum vitæ personnel actualisé, daté de moins d'un an et signé, comportant son numéro RPPS. Le CV devra comprendre les participations antérieures à des recherches et les formations liées à la recherche clinique.

Chaque investigateur s'engagera à respecter les obligations de la loi et à mener la recherche selon les B.P.C., en respectant les termes de la déclaration d'Helsinki en vigueur.

L'investigateur principal de chaque centre participant signera un engagement de responsabilités (document type DRCl) qui sera remis au représentant du promoteur.

Les investigateurs et leurs collaborateurs signeront un formulaire de délégation de fonctions précisant le rôle de chacun et fourniront leur CV.

14 ASPECTS ETHIQUES ET LEGAUX

14.1. Modalités d'information et de recueil du consentement des personnes se prêtant à la recherche

Conformément à l'article L1122-1-1 du Code de la Santé Publique, aucune recherche impliquant la personne humaine ne peut être pratiquée sur une personne sans son consentement libre et éclairé, recueilli par écrit après que lui a été délivrée l'information prévue à l'article L. 1122-1 du même Code.

Un délai de réflexion nécessaire et suffisant de 2 heures est laissé à la personne entre le moment où elle est informée et celui où elle signe le formulaire de consentement.

Le consentement libre, éclairé et écrit de la personne est recueilli par l'investigateur principal, ou par un médecin, inscrit à l'ordre déclaré dans le centre et formé à la recherche, qui le représente avant tout acte spécifique à la recherche, lors de la visite V0 en hospitalisation ou en consultation.

Un exemplaire du document d'information et du formulaire de consentement daté et signé par la personne qui se prête à la recherche ainsi que par l'investigateur principal ou le médecin qui le représente est remis à la personne préalablement à sa participation à la recherche. L'investigateur principal ou le médecin qui le représente en conservera un exemplaire.

Un exemplaire sera placé en fin d'étude dans une enveloppe inviolable scellée regroupant l'ensemble des formulaires de consentement, celle-ci sera archivée par le promoteur.

En outre, l'investigateur précisera dans le dossier médical de la personne la participation de celle-ci à la recherche, les modalités de recueil de son consentement ainsi que les modalités de la délivrance de l'information en vue de le recueillir. Il conserve l'exemplaire original du formulaire du recueil du consentement de la personne daté et signé.

14.2. Interdiction pour la personne de participer à une autre recherche ou période d'exclusion prévue à l'issue de la recherche, le cas échéant

A la fin de la participation du sujet, aucune période d'exclusion n'est définie dans le cadre de cette recherche.

Pendant sa durée de participation le sujet ne peut pas participer à un autre protocole de recherche interventionnelle impliquant la personne humaine sans en avoir parlé avec le médecin qui le suit dans le cadre de la recherche.

Les sujets peuvent toutefois participer à d'autres recherches de type non interventionnel.

14.3. Indemnisation des sujets

Il n'est pas prévu d'indemnisation des sujets

14.4. Inscription au fichier national des personnes se prêtant à une recherche impliquant la personne humaine

Non applicable.

14.5. Autorisation des lieux

La recherche se déroule principalement dans des services de soins sur des personnes présentant une condition clinique pour laquelle les services ont compétence et nécessité des actes pratiqués habituellement dans le cadre de leurs activités. Par conséquent, il n'est pas nécessaire d'avoir une autorisation de lieu spécifique pour la recherche.

Cependant, la recherche est en partie réalisée en dehors de lieu de soins : la Plateforme IRM de recherche d'ICAN (V1a et V2) et le plateau clinique de l'ICAN bénéficient d'une autorisation de lieu de recherche impliquant la personne humaine.

14.6. Obligations légales

14.6.1. Rôle du promoteur

L'Assistance publique hôpitaux de Paris (AP-HP) est le promoteur de cette recherche et par délégation la Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation (DRCI) en assure les missions, conformément à l'article L.1121-1 du code de la santé publique. L'Assistance Publique - Hôpitaux de Paris se réserve le droit d'interrompre la recherche à tout moment pour des raisons médicales ou administratives ; dans cette éventualité, une notification sera fournie à l'investigateur

14.6.2. Demande d'avis au comité de protection des personnes CPP

L'AP-HP en tant que promoteur obtient pour la recherche interventionnelle impliquant la personne humaine ne portant pas sur un produit de santé mentionné à l'article L5311-1, préalablement à sa mise en œuvre l'avis favorable du CPP concerné, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

14.6.3. Demande d'autorisation à l'ANSM

L'AP-HP en tant que promoteur obtient pour la recherche interventionnelle impliquant la personne humaine ne portant pas sur un produit de santé, préalablement à sa mise en œuvre l'autorisation de l'ANSM, dans le cadre de ses compétences et conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur.

14.6.4. Démarches relatives à la réglementation informatiques et libertés

Le fichier informatique utilisé pour cette recherche est mis en œuvre conformément à la réglementation française (loi Informatique et Libertés modifiée) et européenne (Règlement Général sur la Protection des Données –RGPD).

La recherche comprend des analyses exploratoires réalisées dans et sous la responsabilité des partenaires de CATS-AF (étude du consortium Maestria) suivants installés en France : Sorbonne Université, IHU-ICAN, AP-HP, IMT, chacun responsable des traitements des données, qu'ils réalisent.

Chaque intervenant dans la recherche s'engage contractuellement auprès de l'AP-HP à respecter la réglementation française (loi Informatique et Libertés modifiée) et européenne (Règlement Général sur la Protection des Données –RGPD).

Les patients pourront exercer l'ensemble de leurs droits relatifs à ces traitements, auprès de l'AP-HP, promoteur de la recherche et obtenir toute information supplémentaire relative au traitement des données sur le site de l'ICAN : <http://www.ihuican.org>.

Ces traitements sont nécessaires à la réalisation de la recherche qui répond à la mission d'intérêt public dont est investie l'AP-HP en tant qu'établissement public de santé hospitalo-universitaire.

- Engagement de conformité à la « Méthodologie de référence » MR 001
Cette recherche entre dans le cadre de la « Méthodologie de Référence pour les traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé » (MR-001 modifiée). L'AP-HP, promoteur de la recherche, a signé un engagement de conformité à cette « Méthodologie de Référence ».
- Traitement des données hors du territoire français
 - La recherche comprend des analyses exploratoires réalisées chez et sous la responsabilité du partenaire de CATS-AF (étude du consortium Maestria) hors du territoire français : Idovent (Espagne -EU).
 - La société Idovent s'engage contractuellement auprès de l'AP-HP à respecter la réglementation européenne (Règlement Général sur la Protection des Données –RGPD).

14.6.5. Modifications de la recherche

Toute modification substantielle apportée au protocole par l'investigateur coordonnateur, devra être transmise au promoteur pour approbation. Après cet accord, le promoteur devra obtenir

préalablement à sa mise en œuvre un avis favorable du CPP et une autorisation de l'ANSM dans le cadre de leurs compétences respectives.

La note d'information et le formulaire de consentement pourront être révisés si nécessaire, notamment en cas de modification substantielle de la recherche ou de la survenue d'effets indésirables.

14.6.6. Rapport final de la recherche

Le rapport final de la recherche impliquant la personne humaine mentionné à l'article R1123-60 du CSP est établi et signé par le promoteur et l'investigateur. Un résumé du rapport rédigé selon le plan de référence de l'autorité compétente doit être transmis à l'autorité compétente dans un délai d'un an, après la fin de la recherche, correspondant au terme de la participation de la dernière personne qui se prête à la recherche.

14.6.7. Archivage

Les documents spécifiques d'une recherche impliquant la personne humaine ne portant pas sur un produit de santé seront archivés par l'investigateur et le promoteur pour 15 ans après la fin de la recherche.

Cet archivage indexé comporte notamment :

- Une enveloppe scellée pour l'investigateur contenant un exemplaire de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche ;
- Une enveloppe scellée pour le promoteur contenant un exemplaire de toutes les notes d'information et les formulaires de consentement signés de toutes les personnes du centre ayant participé à la recherche ;
- Les classeurs « recherche » pour l'Investigateur et le promoteur comprenant (liste non exhaustive) :
 - Les versions successives du protocole (identifiées par le n° et la date de version), ses annexes
 - Les autorisations de l'ANSM et les avis du CPP
 - Les courriers de correspondance,
 - La liste ou registre d'inclusion,
 - Les annexes spécifiques à la recherche
 - Le rapport final de la recherche.
- Les documents de recueil des données.

15 FINANCEMENT ET ASSURANCE

15.1. Source de financement

Le financement de la recherche est assuré par l'IHU ICAN, dans le cadre de l'appel à projets Horizon 2020 MAESTRIA, ISR BOSTON Scientific et Fondation Cœur et Artères.

15.2. Assurance

Le Promoteur, souscrit pour toute la durée de la recherche une assurance garantissant sa propre responsabilité civile ainsi que celle de tout médecin impliqué dans la réalisation de la recherche. Il

assure également l'indemnisation intégrale des conséquences dommageables à la recherche pour la personne qui s'y prête et ses ayants droit, sauf preuve à sa charge que le dommage n'est pas imputable à sa faute ou à celle de tout intervenant, sans que puisse être opposé le fait d'un tiers ou le retrait volontaire de la personne qui avait initialement consenti à se prêter à la recherche.

L'Assistance Publique- Hôpitaux de Paris (AP-HP) a pris une assurance auprès de la compagnie HDI-GLOBAL SE par l'intermédiaire de BIOMEDIC-INSURE, garantissant sa responsabilité civile ainsi que celle de tout intervenant (médecin ou personnel impliqué dans la réalisation de la recherche), conformément à l'article L.1121-10 du CSPregles relatives à la publication

16 REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION

16.1. Mention de l'affiliation de l'AP-HP pour les projets promus par l'AP-HP

- Si un auteur a plusieurs affiliations, l'ordre dans lequel sont citées les institutions (AP-HP, Université, INSERM...) n'a pas d'importance
- Chacune de ces affiliations doit être identifiée par une adresse séparée par un point-virgule (;)
- L'institution AP-HP doit apparaître sous le sigle « **AP-HP** » en premier dans l'adresse suivi précisément par : AP-HP, hôpital, service, ville, code postal, France

16.2. Mention du promoteur AP-HP (DRCI) dans les "acknowledgments" du manuscrit

- "The sponsor was Assistance Publique – Hôpitaux de Paris (Direction à la Recherche Clinique et à l'Innovation)"

16.3. Mention du financeur dans les "acknowledgments" du manuscrit

- "The study was funded by Horizon H2020 MAESTRIA, ISR Boston Scientific, and the foundation Coeur et Artères".

Cette recherche est enregistrée sur le site <http://clinicaltrials.gov/> sous le n° *numéro d'enregistrement*.

17 BIBLIOGRAPHIE

1. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, et al. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS: The Task Force for the management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC)Developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESCEndorsed by the European Stroke Organisation (ESO). Eur Heart J. 27 août 2016;
2. Alessie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. Cardiovasc Res. mai 2002;54(2):230-46.
3. Schotten U, Hatem S, Ravens U, Jaïs P, Müller F-U, Goette A, et al. The European Network for Translational Research in Atrial Fibrillation (EUTRAF): objectives and initial results. Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol. oct 2015;17(10):1457-66.
4. Goette A, Kalman JM, Aguinaga L, Akar J, Cabrera JA, Chen SA, et al. EHRA/HRS/APHS/SOLAECE expert consensus on Atrial cardiomyopathies: Definition, characterisation, and clinical implication. J Arrhythmia. août 2016;32(4):247-78.
5. Kotecha D, Breithardt G, Camm AJ, Lip GYH, Schotten U, Ahlsson A, et al. Integrating new approaches to atrial fibrillation management: the 6th AFNET/EHRA Consensus Conference. Eur Eur Pacing Arrhythm Card

- Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol. 01 2018;20(3):395-407.
6. Calkins H, Hindricks G, Cappato R, Kim Y-H, Saad EB, Aguinaga L, et al. 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. Eur Eur Pacing Arrhythm Card Electrophysiol J Work Groups Card Pacing Arrhythm Card Cell Electrophysiol Eur Soc Cardiol. 01 2018;20(1):e1-160.
 7. Arbelo E, Brugada J, Blomström-Lundqvist C, Laroche C, Kautzner J, Pokushalov E, et al. Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. Eur Heart J. 1 mai 2017;38(17):1303-16.
 8. Haïssaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, et al. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. N Engl J Med. 3 sept 1998;339(10):659-66.
 9. Kottkamp H, Berg J, Bender R, Rieger A, Schreiber D. Box Isolation of Fibrotic Areas (BIFA): A Patient-Tailored Substrate Modification Approach for Ablation of Atrial Fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. janv 2016;27(1):22-30.
 10. Donal E, Lip GYH, Galderisi M, Goette A, Shah D, Marwan M, et al. EACVI/EHRA Expert Consensus Document on the role of multi-modality imaging for the evaluation of patients with atrial fibrillation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. avr 2016;17(4):355-83.
 11. Marrouche NF, Wilber D, Hindricks G, Jais P, Akoum N, Marchlinski F, et al. Association of atrial tissue fibrosis identified by delayed enhancement MRI and atrial fibrillation catheter ablation: the DECAAF study. JAMA. 5 févr 2014;311(5):498-506.
 12. Hoit BD. Left atrial size and function: role in prognosis. J Am Coll Cardiol. 18 févr 2014;63(6):493-505.
 13. Khurram IM, Habibi M, Gucuk Ipek E, Chrispin J, Yang E, Fukumoto K, et al. Left Atrial LGE and Arrhythmia Recurrence Following Pulmonary Vein Isolation for Paroxysmal and Persistent AF. JACC Cardiovasc Imaging. févr 2016;9(2):142-8.
 14. Jadidi AS, Cochet H, Shah AJ, Kim SJ, Duncan E, Miyazaki S, et al. Inverse relationship between fractionated electrograms and atrial fibrosis in persistent atrial fibrillation: combined magnetic resonance imaging and high-density mapping. J Am Coll Cardiol. 27 août 2013;62(9):802-12.
 15. Kapa S, Desjardins B, Callans DJ, Marchlinski FE, Dixit S. Contact electroanatomic mapping derived voltage criteria for characterizing left atrial scar in patients undergoing ablation for atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. oct 2014;25(10):1044-52.
 16. Vlachos K, Efremidis M, Letsas KP, Bazoukis G, Martin R, Kalafateli M, et al. Low-voltage areas detected by high-density electroanatomical mapping predict recurrence after ablation for paroxysmal atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. déc 2017;28(12):1393-402.
 17. Spragg DD, Khurram I, Zimmerman SL, Yarmohammadi H, Barcelon B, Needleman M, et al. Initial experience with magnetic resonance imaging of atrial scar and co-registration with electroanatomic voltage mapping during atrial fibrillation: success and limitations. Heart Rhythm. déc 2012;9(12):2003-9.
 18. Huber AT, Lamy J, Rahhal A, Evin M, Atassi F, Defrance C, et al. Cardiac MR Strain: A Noninvasive Biomarker of Fibrofatty Remodeling of the Left Atrial Myocardium. Radiology. 2018;286(1):83-92.
 19. Evin M, Redheuil A, Hatem S, Rosenbaum D, Bouazizi-Verdier K, De Cesare A, et al. Left atrium wall tracking from MR images for strain assessment. Comput Methods Biomech Biomed Engin. 2014;17 Suppl 1:14-5.
 20. Evin M, Cluzel P, Lamy J, Rosenbaum D, Kusmia S, Defrance C, et al. Assessment of left atrial function by MRI myocardial feature tracking. J Magn Reson Imaging JMRI. août 2015;42(2):379-89.
 21. Bouazizi K, Rahhal A, Kusmia S, Evin M, Defrance C, Cluzel P, et al. Differentiation and quantification of fibrosis, fat and fatty fibrosis in human left atrial myocardium using ex vivo MRI. PloS One. 2018;13(10):e0205104.

18 LISTE DES ADDENDA

18.1 Liste des Investigateurs

18.1.1. Liste des investigateurs

| Coordonnées du lieu de recherche | Titre | Prénom Nom | Téléphone / e-mail / Fax |
|---|---------|------------------------|--------------------------------|
| <i>Institut de Cardiologie, Unité de Rythmologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière ; 75013 Paris</i> | Docteur | <i>Nicolas BADENCO</i> | <i>nicolas.badenco@aphp.fr</i> |

18.2 Formulaire de notification des Evènements Indésirables Graves

Cf formulaire

18.3 Formulaire de notification de grossesse

Cf formulaire