

MultiSENSE

A Multisensor Algorithm Predicts Heart Failure Events in Patients With Implanted Devices Results from the MultiSENSE Study.

II Contexte et hypothèse

Les hospitalisations sont fréquentes chez les patients porteurs d'une insuffisance cardiaque chronique et sont associées à une mortalité élevée et un coût important. Le monitoring du poids et des symptômes de décompensation cardiaque est recommandé mais n'a pas prouvé son efficacité en termes de réduction des réhospitalisations. Il est donc nécessaire de détecter précocement l'aggravation de l'insuffisance cardiaque pour réaliser une intervention précoce. Les dispositifs médicaux implantables (pacemaker et défibrillateurs) pourraient indiquer des changements précoces avant l'hospitalisation mais ils n'ont pas prouvé leur bénéfice pour le moment.

II Critères d'inclusion

Patient porteur d'un défibrillateur triple chambre avec resynchronisation de type COGNIS (Boston Scientific) avec trois sondes bipolaires.

Patient majeur, capable de consulter pour le suivi et pour les urgences dans le centre investigateur et ayant donné son consentement.

Classe fonctionnelle NYHA II à IV au cours des 6 derniers mois.

II Plan d'étude et traitements étudiés

L'étude MultiSENSE est une étude internationale, multicentrique, non randomisée qui a pour objectif de déterminer comment le recueil des mesures des dispositifs médicaux implantables varie en cas d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. L'objectif de cette étude spécifique, issue de l'étude MultiSENSE, est de développer un algorithme permettant la détection précoce de l'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Après l'inclusion, un logiciel a été implémenté dans le défibrillateur permettant de recueillir des données cliniques : fréquence cardiaque, bruits du cœur basé sur le principe de l'accéléromètre, fréquence respiratoire, volume courant relatif, activité et impédance thoracique. Les données étaient recueillies au cours des consultations ou grâce au système de transmission à distance **Latitude**. Les cliniciens traitants, les patients et les investigateurs sont aveugles des données recueillies par le dispositif médical.

La durée du suivi et du recueil des données est de 12 mois. Les hospitalisations et les consultations non programmées avec indication à un traitement diurétique IV ou une augmentation du traitement diurétique oral ont été évaluées par un comité d'adjudication indépendant et aveugle des données recueillies par le dispositif médical de l'algorithme. Un événement était classé comme étant en lien avec l'insuffisance cardiaque si la cause principale est une aggravation de l'insuffisance cardiaque et si elle a entraîné une modification du suivi ou la nécessité d'administration d'un traitement intraveineux (diurétique, inotrope, vasodilatateur, ...) ou d'une aquaphérèse. Les données ont été considérées utilisables pour la réalisation de l'algorithme si elles étaient recueillies dans les 45 jours suivant l'événement. Cet algorithme a été réalisé en utilisant les données des dispositifs médicaux et les informations sur les événements. Lors de la première phase, chaque caractéristique a été évaluée de manière indépendante sur la base des changements de signal pendant la période précédant l'événement comparé aux périodes sans événement. Lors de la phase suivante, les caractéristiques clés ont été associées pour créer un indice composite et une alerte associée (HeartLogic). Les changements de signaux provenant des données basales du patient ont été agrégés et pondérés pour former un risque quotidien individuel d'aggravation de l'insuffisance cardiaque. Chaque variable recueillie est le reflet d'une modification clinique (par exemple, l'impédance thoracique est le reflet de l'œdème pulmonaire, le troisième bruit du remplissage diastolique, etc.). **L'indice HeartLogic** est actualisé tous les jours et une alerte est générée s'il dépasse le seuil de 16.

II Critères de jugement

• CRITÈRE PRINCIPAL

Le critère de jugement composite pré-spécifié pour définir les données retenues est le suivant : une sensibilité pour détecter un événement utilisable dans l'analyse > 40% et des alertes générées de manière inexploitable < 2 par an et par patient. L'intervalle de confiance est calculé sur la base d'une distribution binomiale.

Une alerte est classée en vrai positif si elle survient avant une décompensation cardiaque. Les autres

alertes ont été classées comme non expliquées. Une analyse post hoc a analysé le taux de faux positifs, la valeur prédictive positive et négative.

Taille de l'échantillon et hypothèses statistiques

L'étude de 400 patients avec une estimation d'un total de 329 suivis utilisables a été prévue pour fournir 40 événements exploitables avec une sensibilité attendue de 65%, la puissance est évaluée à 71%.

Population

Recrutement de 974 patients dans 81 centres (dont 64 aux Etats-Unis) entre juillet 2010 et octobre 2013. Les 531 premiers patients inclus ont permis le développement de l'algorithme et les 443 suivant ont permis de le tester.

	Phase de développement	Phase de test
Age moyen (années)	66.3 ± 10.9	66.8 ± 10.3
Hommes (%)	387 (73)	314 (71)
Etats-Unis (%)	491 (92)	362 (82)
CMI (%)	277 (52)	217 (49%)
CMD (%)	301 (57)	271 (61)
Cardiopathie valvulaire (%)	162 (31)	130 (29)
FA (%)	136 (26)	118 (27)
Maladie rénale (%)	143 (27)	101 (23)
NHYA I/II/III/IV (%)	5/64/27/0	4/64/25/1
FeVG médiane	29.3 ± 11.5	29.7 ± 11.4
NTproBNP pg/mL médiane	2.142 ± 5.29	1.576 ± 3.023

Résultats

Le suivi de 468 patients (93,6%) parmi les 500 patients inclus dans la phase de développement a pu être réalisé pendant 1 an. 4.8% des patients sont décédés au cours du suivi. 64 patients (soit 12,8%) ont eu un événement au cours du suivi et 96 événements ont pu être utilisés dans l'analyse.

Sur les 400 patients inclus dans la phase de test de l'algorithme, 385 patients (96,2%) ont pu être suivis pendant 1 an. 13 patients (3,3%) sont décédés au cours du suivi. 42 patients (soit 10,5%) ont eu un événement au cours du suivi et 50 événements ont pu être utilisés dans l'analyse. 92 événements additionnels ont été classés comme reliés à l'insuffisance cardiaque

(dont 51 patients ayant nécessité un changement du traitement médical au cours d'une consultation et 26 événements pour lesquels la décompensation cardiaque a été évaluée comme secondaire à un autre événement).

CRITÈRE DE JUGEMENT PRINCIPAL

Au seuil d'alerte défini à 16, la sensibilité observée était de 70% (intervalle de confiance 95% 55,4%-82,1%) supérieur au seuil pré défini de 40%. La durée médiane entre le début de l'alerte et l'événement était de 34 jours (IQ 19.0-66.3 jours). Le taux d'alerte sans relation clinique était de 1,47 alerte par patient et par an (intervalle de confiance 95% 1.32 - 1.65) inférieur au seuil pré défini de 2.

Avec le seuil défini, le taux de faux-positif est de 1.56 (IC95% 1.41 - 1.77), la spécificité de 85,7%, la valeur prédictive négative de 99.9% et la valeur prédictive positive de 11.3%.

La valeur de l'indice HeartLogic augmente au cours du temps chez les patients ayant été traités pour un épisode de décompensation cardiaque par rapport aux données de l'inclusion jusqu'à atteindre le seuil d'alerte 29 jours avant l'événement (traitement d'une décompensation cardiaque) ($p < 0.05$) alors qu'il reste faible et stable pour les patients n'ayant pas présenté d'événement.

Conclusion

L'algorithme HeartLogic a démontré sa capacité à alerter les cliniciens avant la survenue de la majorité des événements à type de décompensation cardiaque, définis par la nécessité d'une hospitalisation ou d'une consultation pour relayer le traitement diurétique par voie intraveineuse ou pour majorer le traitement. La sensibilité du test est de 70% avec un délai moyen entre l'alerte et l'événement de 34 jours et un taux d'alerte sans relation clinique de 1,47 alerte par patient et par an. L'alerte survient alors que les signes cliniques sont insuffisants pour indiquer une modification du traitement ou une hospitalisation. Les études basées sur la seule mesure de l'impédancemétrie n'ont pas montré leur efficacité en termes de sensibilité et de valeur prédictive positive. Le recueil d'un plus grand nombre de données pour évaluer différents aspects de la physiopathologie de l'insuffisance cardiaque semble supérieur au seul recueil de l'impédancemétrie. La capacité du système HeartLogic à détecter précocement les événements est encourageant. Des études ultérieures sont nécessaires pour vérifier son utilité clinique.

Silvia Oghina, unité insuffisance cardiaque et amylose, CHU Henri Mondor, Créteil