



Utilisation de l'Apple Watch pour la détection des arythmies

Décembre 2020

Table des matières

Présentation	3
Introduction.....	3
Détection des arythmies par PPG	3
Description technique et fonctionnalités	3
Développement préclinique	5
Validation clinique	5
Apple Heart Study	5
Protocole d'expérimentation de l'étude secondaire de l'AHS	5
Résultats	6
Détection des arythmies par les ECG	7
Description technique et fonctionnalités.....	7
Développement préclinique	7
Validation clinique	8
Protocole d'expérimentation.....	8
Étude de validation clinique d'ECG 1.0	8
Résultats	9
Étude de validation clinique d'ECG 2.0	13
Résultats	15
Conclusions	18

Présentation

Les propriétaires d'Apple Watch disposent désormais de deux logiciels de surveillance de la santé pour détecter les arythmies cardiaques, dont la fibrillation auriculaire : la fonctionnalité Notification d'arythmie et l'app ECG.

Sur les Apple Watch Series 1 ou modèles ultérieurs, la fonctionnalité Notification d'arythmie analyse les données de fréquence du pouls recueillies par le capteur photopléthysmographique (PPG) afin d'identifier les arythmies pouvant évoquer une fibrillation auriculaire et, le cas échéant, une notification s'affiche sur la montre pour le signaler. Sur les Apple Watch Series 4, Series 5 et Series 6, l'app ECG est capable de générer un tracé d'électrocardiogramme semblable à un ECG à I dérivation, puis de classer ce tracé en tant que rythme sinusal (RS), fibrillation auriculaire (FA), fréquence cardiaque élevée ou faible, ou résultat peu concluant. Avec l'app ECG 2.0, d'autres classifications viennent s'ajouter : FA avec fréquence cardiaque élevée et enregistrement de mauvaise qualité.

Le présent document explique en détail les possibilités offertes par ces deux fonctionnalités, en présentant également les tests et la validation dont elles ont fait l'objet.

Introduction

La fibrillation auriculaire est une forme d'arythmie caractérisée par un rythme cardiaque irrégulier, parfois trop rapide, au niveau des oreillettes (désormais appelées « atria ») ; c'est l'une des causes majeures d'accident vasculaire cérébral (AVC). Comme elle est souvent asymptomatique, bon nombre des personnes qui en sont atteintes l'ignorent. Présentation asymptomatique et risque d'AVC, mais aussi disponibilité de traitements pharmacologiques efficaces limitant ce risque et commercialisation croissante de dispositifs grand public capables de la détecter : la combinaison de ces divers facteurs suscite un intérêt accru pour l'identification précoce de la fibrillation auriculaire en dehors du cadre clinique.

Avec watchOS 5.1.2 ou version ultérieure, les Apple Watch Series 1 et modèles ultérieurs peuvent utiliser les signaux PPG combinés à un algorithme pour identifier les périodes où le pouls est irrégulier, ce qui peut être un signe de fibrillation auriculaire. En plus d'utiliser cet algorithme d'identification par PPG, les Apple Watch Series 4, Series 5 et Series 6 disposent d'un cardiofréquencemètre électrique qui, employé avec l'app ECG, permet de générer un ECG similaire à un ECG à I dérivation et de l'analyser.

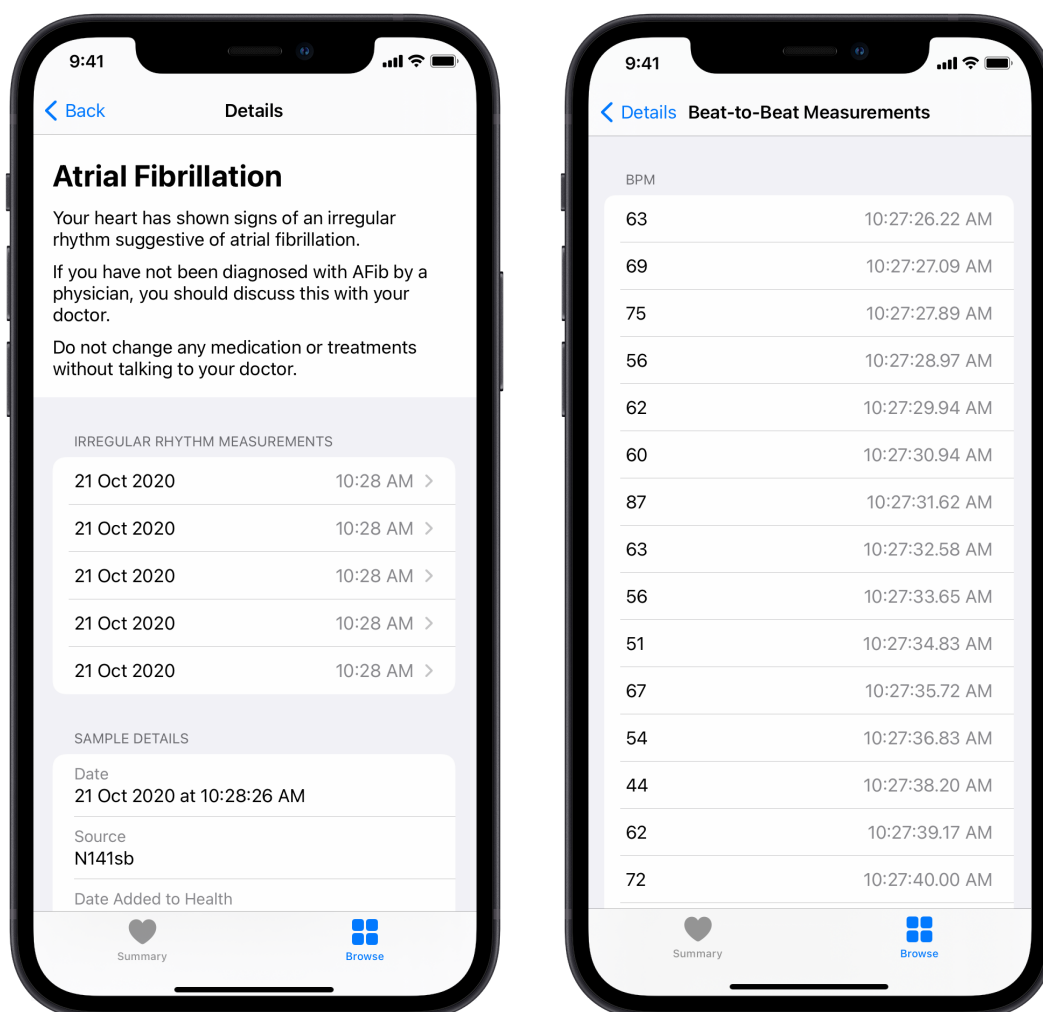
Détection des arythmies par PPG

Description technique et fonctionnalités

L'Apple Watch est dotée d'un cardiofréquencemètre optique qui utilise des LED vertes couplées à des photodiodes photosensibles pour détecter le volume sanguin périphérique au niveau du poignet par photopléthysmographie. Ce cardiofréquencemètre et ses algorithmes sont les éléments fondamentaux qui permettent aux Apple Watch Series 1 et modèles ultérieurs de détecter la fréquence cardiaque (FC) et d'identifier la variabilité de la fréquence cardiaque (VFC). Pour déterminer la VFC, l'Apple Watch enregistre un tachogramme (à savoir un tracé de l'intervalle de temps entre deux battements de cœur) toutes les deux à quatre heures. Si l'on dispose de watchOS 5.1.2 ou d'une version ultérieure, il est également possible d'activer une fonctionnalité de détection des arythmies qui recourt à ces tachogrammes. Tout propriétaire d'une Apple Watch qui souhaite se servir de la fonctionnalité Notification d'arythmie doit toutefois préalablement apprendre à utiliser celle-ci, après l'avoir intégrée à l'app Santé sur son iPhone (qui doit être jumelé), et consulter une série d'informations au sujet de la fibrillation auriculaire. Pour en savoir plus sur cette expérience utilisateur proposée sur l'Apple Watch, consultez : <https://support.apple.com/fr-fr/HT208931>.

Si la détection des arythmies par PPG est activée, l'Apple Watch applique un algorithme exclusif pour classifier chaque tachogramme et déterminer la présence éventuelle d'une arythmie. Dès lors qu'un tachogramme irrégulier est identifié, les suivants sont recueillis et analysés plus fréquemment (aussi fréquemment que possible, avec un intervalle minimum de 15 minutes). Cependant, l'Apple Watch ne les collecte et ne les analyse que si la personne qui la porte est immobile suffisamment longtemps pour permettre une mesure. De ce fait, l'algorithme ne surveille pas continuellement les valeurs de la personne qui porte la montre ; il ne s'active que lorsqu'il détecte un signal adéquat pour enregistrer et analyser ces valeurs. Si cinq tachogrammes consécutifs sur six (le premier compris) sont classifiés comme présentant un rythme irrégulier sur une période de 48 heures, l'Apple Watch affiche une notification d'arythmie potentielle. Il est également possible de consulter des informations complémentaires sur ces tachogrammes irréguliers dans l'app Santé (figure 1). Si deux tachogrammes sont catégorisés comme non irréguliers avant que le seuil ne soit atteint, le cycle est réinitialisé et la fréquence de collecte des mesures des tachogrammes revient à la normale (toutes les deux heures).

Figure 1. Vue des mesures d'arythmies dans l'app Santé



L'app Santé indique les dates et heures auxquelles l'algorithme a identifié un tachogramme irrégulier, ce qui a généré l'envoi d'une notification (à gauche). En touchant une date/heure, on peut visualiser les mesures d'intervalle R-R calculées à partir de chaque tachogramme.

Développement préclinique

Préalablement aux essais cliniques, des études ont été réalisées afin de mettre au point l'algorithme de détection par PPG et d'évaluer ses performances dans diverses conditions et circonstances d'utilisation. L'algorithme a notamment été testé en cas de respirations profondes, pendant des trajets en voiture, ou en présence de tremblements et de mouvements des mains, d'une diminution du débit sanguin au niveau de la main ou du poignet, d'une réponse ventriculaire rapide chez des sujets souffrant de fibrillation auriculaire ou d'autres arythmies, ainsi que pendant une nuit de sommeil. 2 300 sujets témoins et plus de 500 sujets atteints de fibrillation auriculaire ont été étudiés.

Étant donné que la PPG repose sur la capacité d'absorption de la lumière, l'algorithme de détection des arythmies a été testé avec des sujets de divers types de peau et de teint, et ce afin de garantir que les réglages de couleur de peau appliqués au capteur étaient suffisamment efficaces pour les algorithmes de détection des arythmies. La mélanine présente une absorption élevée à la longueur d'onde utilisée par la LED verte de l'Apple Watch, ce qui risque de rendre la mesure de fréquence cardiaque par PPG plus difficile sur les peaux foncées. Pour pallier cet inconvénient, le capteur de l'Apple Watch ajuste l'intensité de la LED (et donc la lumière émise), le gain d'efficacité de la photodiode (la sensibilité à la lumière) et le taux d'échantillonnage, afin que l'amplitude du signal soit correcte quelle que soit la couleur de peau de la personne.

À des fins de validation, 1,3 million de tachogrammes enregistrés auprès de 1 124 sujets (dont 51 % de femmes) aux types et teints de peau variés (classification phototypique de Fitzpatrick et clarté de la peau au poignet mesurée par spectrophotomètre) ont été analysés. Étant donné que les principales inquiétudes techniques concernaient l'amplitude du signal chez les personnes à la peau foncée, près de 5 % des sujets évalués avaient une peau de phototype VI selon la classification de Fitzpatrick. Les procédures de validation de l'algorithme n'ont pas révélé de différence notable en termes de sensibilité ou de spécificité entre les types ou teints de peau.

Validation clinique

Apple Heart Study

L'étude Apple Heart Study (AHS) est une étude prospective et pragmatique à un seul groupe. Menée au moyen de sa propre app, son objectif était d'évaluer la capacité de l'algorithme de notification de pouls irrégulier de l'Apple Watch à identifier une arythmie pouvant évoquer une fibrillation auriculaire (FA). Dans le cadre de cette étude, dès qu'une personne portant l'Apple Watch atteignait le seuil de cinq tachogrammes irréguliers sur six, elle recevait une notification sur son iPhone ainsi que sur son Apple Watch, et avait alors la possibilité de contacter un médecin de l'étude pour une téléconsultation et d'obtenir un patch pour ECG ambulatoire (l'ePatch de BioTelemetry, Inc., société située à Conshohocken en Pennsylvanie). Les participants devaient porter l'ePatch pendant une durée maximale de sept jours ; toutefois, les données recueillies étaient considérées comme satisfaisantes dès lors qu'ils l'avaient porté au minimum une heure (intervalle de temps analysable).

Les résultats détaillés de l'étude AHS ont été publiés en novembre 2019 dans le *New England Journal of Medicine* (Perez, Marco V., et al. « Large-scale assessment of a smartwatch to identify atrial fibrillation ». *New England Journal of Medicine* 381.20 (2019) : 1909–1917).

Protocole d'expérimentation de l'étude secondaire de l'AHS

Une étude secondaire a été réalisée sur les données recueillies pendant l'étude AHS afin de déterminer si l'algorithme de classification des tachogrammes (individuels ou ponctuels) et l'algorithme du cycle de confirmation (niveau d'alerte, cinq tachogrammes sur six) avaient une valeur prédictive positive (VPP)

acceptable comparativement à la surveillance par ePatch pour identifier des arythmies correspondant à des FA dans un sous-groupe de sujets de l'étude AHS. Les médecins investigateurs de l'étude AHS avaient connaissance de l'étude secondaire, des analyses en résultant et de la communication des données à la FDA, mais les résultats de l'étude secondaire ne leur ont pas été transmis tant que l'étude AHS était en cours. Le comité d'éthique de la recherche clinique (IRB), qui a émis un avis favorable sur l'étude AHS, a indiqué que cette étude secondaire ne nécessitait pas d'évaluation de sa part. Tous les participants à l'étude AHS avaient préalablement signé un formulaire de consentement éclairé, qui prévoyait l'utilisation des données obtenues pendant l'étude aux fins de cette étude secondaire.

Dans le cadre de l'étude secondaire, les données ont été collectées auprès des participants à l'étude AHS inscrits entre le 30 novembre 2017 et le 22 juin 2018. Étant donné qu'ils avaient reçu une notification d'arythmie de l'app de l'étude AHS, les sujets de l'étude secondaire ont ensuite reçu et porté un ePatch pour ECG ambulatoire en vue de l'interprétation de ses résultats. Les tachogrammes irréguliers initiaux ayant déclenché la première notification, éventuellement suivie de la première téléconsultation médicale, n'ont pas été analysés dans le cadre de l'étude secondaire ; seuls les tachogrammes irréguliers et les notifications intervenus pendant que le sujet portait l'ePatch de l'étude l'ont été.

Deux experts indépendants spécialistes des ECG et agréés par l'American Board of Cardiology et/ou l'American Board of Electrophysiology ont procédé à l'examen des tracés d'ECG et à leur interprétation en les classifiant selon quatre catégories : RS, FA, autre type d'arythmie ou enregistrement illisible. En cas d'avis discordant des deux experts concernant un tracé, celui-ci était soumis à l'évaluation d'un troisième expert, disposant de qualifications équivalentes. Ces experts ne connaissaient pas la classification des tachogrammes. La classification des ECG par les experts et la classification des tachogrammes par l'algorithme ont été envoyées de façon confidentielle au statisticien de l'étude pour qu'il analyse les données.

Résultats

Sur les 226 sujets de l'étude secondaire qui ont reçu une notification initiale d'arythmie et ont porté un ePatch pendant environ une semaine, 41,6 % (soit 94 sujets) présentaient une FA détectée par l'ePatch. Lorsque les sujets portaient simultanément une Apple Watch et un ePatch, 57 sur les 226 au total ont reçu une notification de FA (c'est-à-dire que cinq tachogrammes consécutifs sur six avaient été classifiés comme anormaux). Chez ces mêmes 57 sujets, les données de l'ePatch montraient aussi une FA dans 78,9 % des cas (soit 45 sujets) et une FA ou une autre arythmie cliniquement pertinente dans 98,2 % des cas (soit 56 sujets). Ces résultats montrent que, même si dans la majorité des cas, la notification correspond bien à la présence d'une FA, il arrive qu'elle indique la présence d'une autre arythmie que la FA. Aucun effet secondaire grave lié à l'appareil n'a été observé.

Détection des arythmies par les ECG

Description technique et fonctionnalités

Les Apple Watch Series 4, Series 5 et Series 6 comportent une électrode en titane intégrée dans la couronne Digital Crown ; le cristal de saphir au dos de la montre est recouvert d'une couche ultramince de nitrure de carbone, silicium et chrome. L'app ECG détecte et enregistre les impulsions électriques qui contrôlent les battements du cœur en empruntant deux voies formant un circuit fermé : le doigt (placé sur la Digital Crown) et le poignet (au dos de l'Apple Watch). Tout propriétaire d'une Apple Watch qui souhaite se servir de la fonctionnalité Notification d'arythmie doit préalablement apprendre à utiliser celle-ci, après l'avoir intégrée à l'app Santé de son iPhone (qui doit être jumelé), et consulter une série d'informations au sujet de la FA. Pour obtenir un ECG, il doit ouvrir l'app ECG installée sur l'Apple Watch, puis placer un doigt de la main opposée au poignet portant la montre sur la couronne Digital Crown et l'y laisser pendant 30 secondes. La polarité des électrodes dépend du poignet sur lequel est placée l'Apple Watch, sélectionné dans Réglages.

Une fois l'ECG obtenu, ECG 1.0 classe son tracé à l'aide d'un algorithme exclusif selon diverses catégories : RS, FA ou Peu concluant. ECG 2.0 ajoute d'autres classifications, telles que FA avec fréquence cardiaque élevée (FC comprise entre 100 et 150 BPM), et fait également la distinction entre un enregistrement de mauvaise qualité et des résultats peu concluants. Ces classifications du rythme cardiaque, avec les tracés d'ECG, la FC moyenne et les symptômes renseignés, sont enregistrées dans l'app Santé. Il est possible de les exporter sous forme de fichier PDF à partir de l'iPhone jumelé et de les communiquer (à un médecin, par exemple). Pour en savoir plus sur l'expérience utilisateur proposée par l'app ECG, consultez : support.apple.com/fr-fr/HT208955.

Développement préclinique

La détection du signal d'ECG et l'algorithme de classification ont également été testés dans plusieurs études avant le démarrage de la validation clinique. Les cardiofréquencemètres et l'algorithme de classification ont été soumis à des tests dans des contextes très divers en termes de groupes ethniques, circonférences de poignet, plages d'IMC, âges, arythmies autres que la FA, degrés de serrage du bracelet, positions du sujet et degrés d'effort physique/sudation. Environ 2 500 sujets ont participé à ces essais ; une FA ou d'autres arythmies avaient déjà été diagnostiquées chez environ 25 % d'entre eux.

La principale variation observée dans les performances de l'algorithme a été l'augmentation de la fréquence des ECG « illisibles ». Cette variation était imputable à une faible amplitude du signal (résultant de la déviation axiale droite, en particulier chez les sujets ayant un IMC bas, ou qui transpiraient pendant les essais suite à un exercice physique) et aux artefacts de mouvement liés au comportement du sujet. L'Apple Watch utilise des électrodes sèches conçues pour offrir la solidité mécanique et la résistance à la corrosion attendues de ce type d'appareil à porter sur soi. Néanmoins, les électrodes sèches, en particulier lorsqu'elles sont placées aux extrémités du corps, sont intrinsèquement plus susceptibles d'introduire des effets parasites, comme décrit précédemment, par rapport aux électrodes à gel provisoires utilisées dans les dispositifs cliniques.

En plus des deux facteurs mentionnés ci-dessus, la présence de certaines arythmies autres que la FA a également provoqué des variations significatives des performances de l'algorithme comparativement aux sujets présentant un rythme sinusal. Le tableau 1 décrit ces différents troubles et les résultats obtenus.

Tableau 1. Arythmies autres qu'une FA influant sur les performances de l'algorithme (ECG 2.0)

Arythmie	Variation
Bloc de branche droit gauche ou droit	7,9 % des essais classifiés en tant que FA
Bloc atrio-ventriculaire (AV) du premier degré	10,2 % des essais non classifiés ; 2,4 % des essais classifiés l'ont été en tant que FA
Bigéminisme	Absence de classification dans 92,5 % des cas
Extrasystoles ventriculaires fréquentes	Absence de classification dans 48,8 % des cas ; 24,1 % des cas classifiés l'ont été en tant que FA
Extrasystoles auriculaires fréquentes	Absence de classification dans 19,8 % des cas ; 23,5 % des cas classifiés l'ont été en tant que FA
Tachycardie auriculaire	7,7 % des cas classifiés en tant que FA
Rythmes mixtes	Absence de classification dans 46,5 % des cas ; 29,7 % des cas classifiés l'ont été en tant que FA
FC élevée/faible (en dehors de la plage 50–150 BPM)	Absence de classification dans 94,8 % des cas

Validation clinique

Protocole d'expérimentation

Apple a financé deux études multicentriques pour valider la capacité de l'app ECG (1) à produire un tracé d'ECG semblable à celui d'un tracé d'ECG à 1 dérivation sur un électrocardiogramme standard à 12 dérivations et (2) à utiliser un algorithme de classification des rythmes cardiaques en RS ou en FA à partir de cet ECG à une seule dérivation.

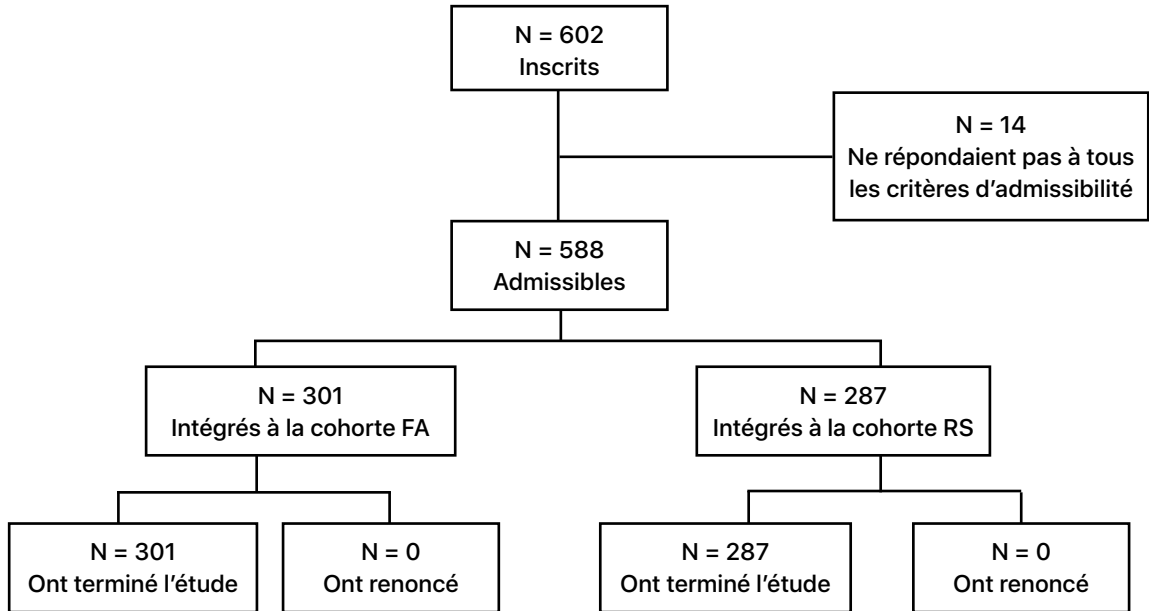
Étude de validation clinique d'ECG 1.0

Une étude de validation clinique a été réalisée pour vérifier les performances de l'app ECG 1.0. Ses critères d'évaluation principaux étaient la sensibilité de l'algorithme de classification des rythmes cardiaques pour la détection de la FA et sa spécificité pour la détection des RS. Un comité d'éthique de la recherche clinique (IRB) indépendant a été chargé d'approuver le protocole, le formulaire de consentement éclairé (FCE) et tous les autres documents pertinents avant l'inscription des sujets, lesquels ont tous préalablement consenti par écrit à participer à l'étude.

Ont été inscrits à l'étude des personnes dont la FA était connue et d'autres sujets sans arythmie. Les participants devaient enregistrer trois ECG à une seule dérivation avec l'app ECG alors que le personnel de l'étude enregistrerait simultanément trois ECG à 12 dérivations à l'aide d'un dispositif clinique homologué par la FDA (dispositif d'ECG CardioSoft de GE Healthcare). Les premiers essais ont été examinés pour interprétation, classification et analyse. Les participants ont reçu de l'aide pour placer leur Apple Watch et été avertis qu'il fallait garder le bras immobile, éventuellement en le posant sur une table ou sur la jambe ; avant les tests, ils étaient autorisés à effectuer un essai en vue de l'échantillonnage.

Pour la partie (1) des tests, trois techniciens en cardiologie agréés et indépendants ont superposé les tracés du rythme de 140 sujets sélectionnés de façon aléatoire (70 avec FA, 70 avec RS) sur le tracé ECG à une dérivation correspondant provenant des tracés du rythme obtenus avec le dispositif clinique afin de comparer visuellement la morphologie de six complexes d'ondes PQRST consécutifs. Les techniciens ont

Figure 2. Organigramme de la répartition des sujets



dû attribuer à chaque tracé la mention correct ou incorrect en fonction de la similitude morphologique évaluée visuellement. Ils devaient également mesurer l'amplitude de l'onde R des deux premiers complexes QRS par rapport à la référence isoélectrique au millimètre près, à la fois dans les tracés de référence et dans les tracés du rythme produits par l'app ECG, pour ensuite évaluer la concordance entre les deux.

Pour la partie (2) des tests, trois cardiologues indépendants agréés par l'American Board of Cardiology ont examiné en aveugle chaque tracé de référence d'ECG à 12 dérivations et ensuite classifié le rythme comme suit : RS, FA, autre (pour tout résultat différent de RS ou FA dans les paramètres de fréquence cardiaque), ou illisible (si aucun diagnostic ne pouvait être posé car le tracé ne permettait pas la lecture). L'algorithme de l'app ECG classait chaque tracé qu'elle produisait dans une catégorie : RS, FA, non classifiable ou illisible. La sensibilité et la spécificité de la classification par l'app ECG en RS et en FA (pour les tracés d'ECG classifiables) ont été calculées en tenant compte de l'interprétation par les cardiologues de l'ECG à 12 dérivations. Un cardiologue indépendant, agréé par l'American Board of Cardiology, a ensuite classifié en aveugle les tracés produits par l'app ECG en utilisant les mêmes catégories.

Pour l'analyse des critères d'évaluation principaux, une limite inférieure de l'intervalle de confiance exact unilatéral à 97,5 % a été calculée séparément à la fois pour la sensibilité et pour la spécificité. Si la limite inférieure dépassait 90 % pour la sensibilité, l'hypothèse nulle était rejetée en faveur de la sensibilité supérieure à 90 %. Si la limite inférieure dépassait 92 % pour la spécificité, l'hypothèse nulle était rejetée en faveur de la spécificité supérieure à 92 %.

Résultats

602 sujets ont été inscrits à cette étude et 588 répondaient aux critères d'admissibilité. Sur les 588 sujets admissibles, 301 ayant signalé eux-mêmes une FA ont été intégrés dans la cohorte FA et 287 n'ayant pas signalé de FA ont été intégrés dans la cohorte RS. L'objectif de ces répartitions par cohorte était uniquement de garantir un recrutement adéquat des sujets ; les évaluateurs n'étaient pas informés de la composition des cohortes, et la présence ou l'absence de FA n'était évaluée qu'à l'aide des ECG obtenus pendant les tests. 14 sujets, bien que retenus pour l'étude, n'ont été intégrés dans aucune cohorte ; en effet, ils n'étaient pas admissibles du fait d'antécédents de FA paroxystique sans présence de FA sur l'ECG lors de la phase de sélection. Tous les sujets admissibles sont allés au terme de l'étude (figure 2). Aucun incident n'a été signalé au cours de l'étude.

Trois techniciens en cardiologie indépendants et agréés ont trouvé une équivalence morphologique visuelle entre les formes d'onde générées par l'app ECG et les ECG de référence à dérivation produits par le dispositif clinique standard pour 98,4 % des tracés analysés dans la cohorte FA et pour 100 % de ceux de la cohorte RS (tableau 2). La proportion de sujets dont les tracés ont été reçu la mention « correct » était de 99,2 % (limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % : 95,7 %). Les tracés pour lesquels il n'était pas possible d'identifier six battements consécutifs (complexes PQRST) sans artefacts dans ceux produits par l'app ECG ou par le dispositif de référence ont été exclus.

Tableau 2. Comparaison des tracés

Caractéristique	Sujets de la cohorte FA (N = 61)	Sujets de la cohorte RS (N = 65)	Total (N = 126)	Limite inférieure de l'intervalle de confiance*	Valeur P **
Nombre de tracés d'ECG couplés (app ECG et dispositif de référence) ayant satisfait les critères de similitude	60	65	125		
Nombre de tracés d'ECG couplés (app ECG et dispositif de référence) jugés lisibles	61	65	126		
Proportion de tracés d'ECG ayant satisfait les critères de similitude	60/61 (98,4 %)	65/65 (100 %)	125/126 (99,2 %)	95,7%	< 0,0001
Nombre de tracés d'ECG couplés exclus	8	5	13		

* Limite inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral à 97,5 %, selon le test binomial exact, calculée pour le total

** Test de l'hypothèse de la réussite de l'étude sur les sujets > 0,8

Abréviations : FA = fibrillation auriculaire, RS = rythme sinusal

La classification des tracés de l'app ECG effectuée en aveugle par les cardiologues a été comparée à celle qu'ils avaient faite des tracés de référence afin de corroborer leur similitude (tableau 3). Les pourcentages obtenus en termes de concordance des classifications avec les résultats des tracés du dispositif de référence ont été de 100 % pour la FA et de 99,1 % pour les RS. Les tracés illisibles n'ont pas été inclus dans cette analyse.

Tableau 3. Classifications des tracés produits par l'app ECG et par le dispositif de référence : concordances

Caractéristique	Total (N = 522)
Résultat final des tracés d'ECG de référence = FA	263
Classification des tracés de l'app ECG = FA	239/263 (90.9%)
Classification des tracés de l'app ECG = RS	0/263 (0.0%)
Classification des tracés de l'app ECG = Autres	0/263 (0,0 %)
Classification des tracés de l'app ECG = Illisibles	24/263 (9,1 %)
% de concordance avec le résultat FA des tracés de référence*	239/239 (100,0 %)
Résultat final des tracés d'ECG de référence = RS	244
Classification des tracés de l'app ECG = FA	0/244 (0,0 %)
Classification des tracés de l'app ECG = RS	232/244 (95,1 %)
Classification des tracés de l'app ECG = Autres	2/244 (0,8 %)
Classification des tracés de l'app ECG = Illisibles	10/244 (4,1 %)
% de concordance avec le résultat RS des tracés de référence*	232/234 (99,1 %)
Résultat final des tracés d'ECG de référence = Autres	15
Classification des tracés de l'app ECG = FA	0/15 (0,0 %)
Classification des tracés de l'app ECG = RS	3/15 (20,0 %)
Classification des tracés de l'app ECG = Autres	12/15 (80,0 %)
Classification des tracés de l'app ECG = Illisibles	0/15 (0,0 %)
% de concordance avec le résultat Autres des tracés de référence*	12/15 (80,0 %)

*Les tracés d'ECG illisibles ont été exclus.

Abréviations : FA = fibrillation auriculaire, RS = rythme sinusal

Au total, 485 paires de tracés (associant le tracé de référence et celui produit par l'app ECG) sur 602 ont été jugés comme classifiables. Les autres paires contenaient des tracés (de référence et/ou produits par l'app ECG) considérés comme illisibles ou non classifiables. Le tableau 4 présente la répartition des résultats entre les cohortes FA et RS.

Tableau 4. Classification par l'algorithme de l'app ECG et résultats finaux des tracés d'ECG de référence

Classification par l'algorithme de l'app ECG	Classification des tracés de référence				
	RS	FA	Autres	Illisibles	Total
RS	238	4	4	1	247
FA	1	236	2	2	241
Non classifiables	6	7	6	0	19
Illisibles	18	30	1	0	49
Résultats issus du dispositif non communiqués*	32	13	1	0	46
Total	295	290	14	3	602

* Les résultats n'ont pas été communiqués sur la base de critères préétablis (en raison d'une synchronisation non détectée, par exemple) pour tous les sujets sauf un.

Abréviations : FA = fibrillation auriculaire, RS = rythme sinusal

La classification par l'algorithme de l'app ECG a atteint une sensibilité de 98,3 % et une spécificité de 99,6 % (tableau 5). L'analyse élargie aux 2,4 % (7 sur 290) et 2,0 % (6 sur 295) de tracés que le dispositif avait définis comme étant non classifiables pour les catégories de tracés de référence FA et RS a montré une sensibilité de 95,5 % (IC à 95 % : 92,2 % ; 97,8 %) et une spécificité de 97,1 % (IC à 95 % : 94,2 % ; 98,8 %). Ces résultats sont conformes aux critères d'évaluation principaux préétablis dans le protocole de cette étude. En outre, 12,2 % des enregistrements (68 sur 556) étaient peu concluants (soit illisibles, soit non classifiables) et n'ont pas pu être attribués à la catégorie RS ou FA. Une fois les enregistrements peu concluants inclus dans l'analyse, l'app ECG classifiait correctement les RS chez 90,5 % des sujets (238 sur 263) présentant un RS, de même que les FA chez 85,2 % des sujets atteints de FA (236 sur 277). Les résultats de la validation clinique sont le reflet de tests réalisés en environnement contrôlé. L'utilisation de l'app ECG en conditions réelles peut donner lieu à un plus grand nombre de tracés jugés peu concluants et non classifiables.

Tableau 5. Analyse de la sensibilité et de la spécificité : tracés classifiables

Paramètre	Valeur	Limite inférieure de l'intervalle de confiance*	Valeur P**
Résultat final des tracés d'ECG de référence = FA (n)	240		
Résultat de l'app ECG = FA	236/240 (98,3 %)		
Résultat de l'app ECG = RS	4/240 (1,7 %)		
Sensibilité	236/240 (98,3 %)	95,8 %	< 0,0001
Résultat final des tracés d'ECG de référence = RS (n)	239		
Résultat de l'app ECG = FA	1/239 (0,4 %)		
Résultat de l'app ECG = RS	238/239 (99,6 %)		
Spécificité	238/239 (99,6 %)	97,7 %	< 0,0001

* Limite inférieure de l'intervalle de confiance unilatéral, selon le test binomial exact

** Test de l'hypothèse de la sensibilité > 0,9 et de la spécificité > 0,92

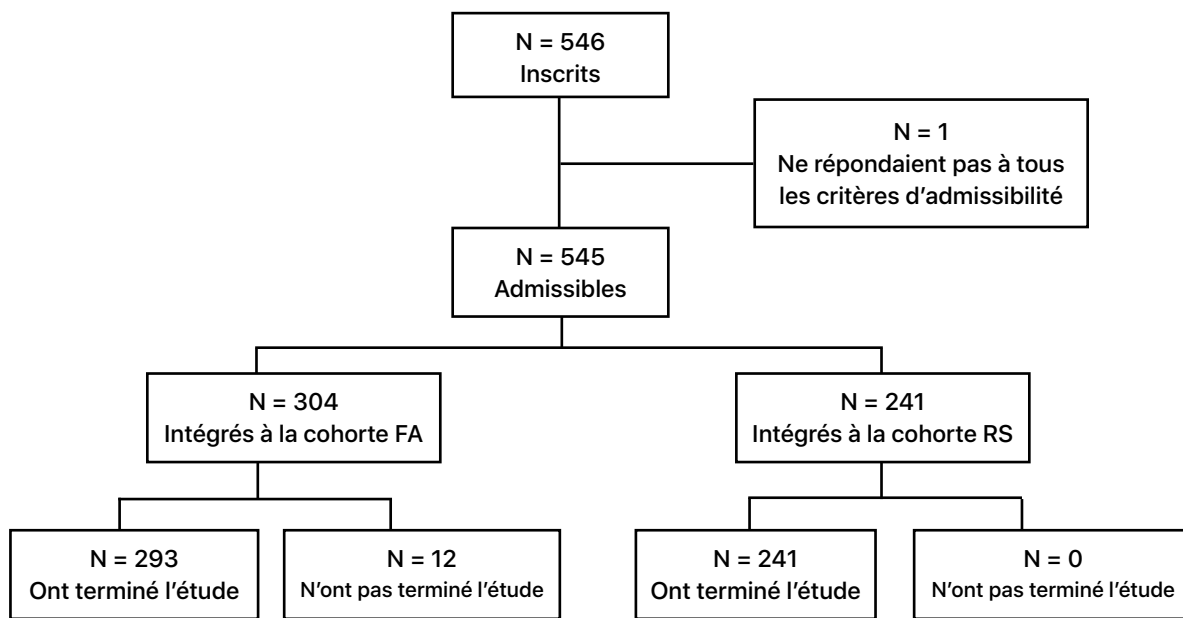
Abréviations : FA = fibrillation auriculaire, RS = rythme sinusal

Étude de validation clinique d'ECG 2.0

Une seconde étude a été réalisée pour évaluer et valider les algorithmes de recherche clinique de l'app ECG 2.0 (dispositif de test). Ceux-ci élargissent la plage de FC classifiables (entre 50 et 150 BPM) et apportent de nouveaux résultats de classification (SR, SR avec FC élevée, FA, FA avec FC élevée, résultats peu concluants et enregistrement de mauvaise qualité). L'objectif de cette étude était d'évaluer les performances du dispositif de test. Les critères d'évaluation principaux étaient la spécificité et la sensibilité. D'autres critères ont été évalués, notamment la classification correcte des tracés d'ECG de test lisibles et classifiables dans les catégories suivantes : rythme sinusal normal (FC entre 50 et 150 BPM), RS correspondant à un RS sur un ECG à 12 dérivations simultanées ; FA (FC entre 50 et 99 BPM), FA correspondant à une FA sur un ECG à 12 dérivations simultanées, tachycardie sinusale (FC entre 100 et 150 BPM), RS correspondant à une fréquence cardiaque élevée sur un ECG à 12 dérivations simultanées et FA avec fréquence cardiaque élevée (FC entre 100 et 150 BPM). L'équivalence entre les tracés issus de l'app ECG et ceux produits par la dérivation 1 de l'ECG à 12 dérivations a également été évaluée (mesurée d'après la morphologie acceptable des complexes PQRST et la concordance des amplitudes d'onde R), selon la même méthode que celle utilisée pour l'évaluation des formes d'onde dans le cadre de l'étude de validation clinique d'ECG 1.0.

La méthodologie adoptée lors de cette étude a été approuvée par les comités d'éthique de la recherche clinique (IRB) responsables des centres d'évaluation clinique chargés de l'étude prospective multicentrique menée depuis les États-Unis. Le médecin investigateur de chaque centre de recherche a obtenu l'approbation de l'IRB, les formulaires de consentement éclairé (FCE) et tous les documents pertinents en rapport avec les sujets avant leur participation à l'étude.

Figure 3. Organigramme de la répartition des sujets



Ont été inclus dans l'étude des sujets présentant un RS normal lors de la phase de sélection, sans antécédents connus de FA, ainsi que des sujets dont on savait qu'ils étaient atteints d'une FA persistante, permanente ou chronique et qui présentaient ce trouble au moment de la sélection.

Tous les sujets ont reçu pour instruction de passer un ECG à 12 dérivations ainsi qu'un ECG complet à une seule dérivation avec l'Apple Watch simultanément ; trois essais ont été menés sur chaque sujet. La même procédure a été suivie pour les séances d'exercice ; les sujets jugés aptes ont été invités à s'exercer pendant cinq minutes sur un vélo de type ergocycle pour atteindre la FC cible. Les premiers essais, effectués sur les sujets au repos et après une séance d'exercice, ont été examinés pour interprétation, classification et analyse des résultats.

Deux experts cardiologues indépendants et agréés par l'American Board of Cardiology ont analysé en aveugle les tracés d'ECG à 12 dérivations et interprété les résultats de rythme et de fréquence cardiaques. En cas de désaccord des deux experts concernant un tracé, un troisième expert a évalué ce dernier. Les FC ont été calculées pour chaque ECG à 12 dérivations. Après enregistrement des FC, le code de diagnostic correspondant à la FC observée sur l'ECG de référence a été attribué. Les diagnostics de rythme cardiaque suivants ont été posés d'après les données de l'ECG à 12 dérivations : RS, FA, tachycardie supraventriculaire (TS), autre rythme cardiaque anormal (extrasystoles auriculaires fréquentes, extrasystoles ventriculaires fréquentes, flutter auriculaire, tachycardie ventriculaire, fibrillation ventriculaire, bloc atrio-ventriculaire (AV) du deuxième degré de type I, bloc AV du deuxième degré de type II, bloc AV du troisième degré, autres), et résultat non interprétable. Trois techniciens en cardiologie ou cardiologues ont examiné en aveugle les formes d'onde pendant l'évaluation et l'interprétation des données d'ECG des tracés couplés. Un examinateur a analysé le tracé produit par le dispositif porté par le sujet et celui issu du dispositif de référence, et identifié les six premiers complexes PQRST lisibles consécutifs sans artefact qui concordaient ; les deux autres examinateurs ont ensuite utilisé ces six complexes. Les tracés sur lesquels six battements consécutifs ne pouvaient être identifiés ont été exclus.

Pour l'analyse des critères d'évaluation principaux, une méthode d'inférence statistique de type bootstrap a été appliquée pour obtenir des intervalles de confiance bilatéraux à 95 % pour la sensibilité et la spécificité, étant donné que les données ont été recueillies auprès des mêmes sujets d'étude au repos et après une séance d'exercice. Les sujets présentant au moins un résultat classifié en FA (pour la sensibilité) ou en RS (pour la spécificité) ainsi qu'un résultat d'algorithme classifiable (RS ou FA) ont été sélectionnés par échantillonnage aléatoire avec remise. L'intervalle de confiance bilatéral à 95 % était délimité par les percentiles 2,5 % et 97,5 % de la distribution des estimations obtenues par bootstrap. Si la limite inférieure de l'intervalle de confiance pour la sensibilité et la spécificité dépassait l'objectif de performance préétabli associé à ces mesures de performance (90 % pour la sensibilité et 92 % pour la spécificité), l'hypothèse nulle était rejetée au profit de l'hypothèse alternative. Aux fins de comparaison des formes d'onde, les données du premier cycle d'essais sur les sujets d'étude sélectionnés de manière aléatoire (essais effectués au repos et après l'exercice) ont été utilisées pour tester les hypothèses d'évaluation des tracés à l'aide d'une approche bootstrap pour le ré-échantillonnage. Si le percentile 2,5 % de la distribution bootstrap dépassait 80 % pour la proportion de sujets dont la morphologie des tracés était jugée correcte, l'hypothèse nulle (cette même proportion étant alors inférieure à 80 %) était rejetée. Le même critère a été appliqué à l'évaluation de la proportion de tracés présentant une concordance des amplitudes d'onde R.

Résultats

Au total, 546 sujets ont été inscrits à l'étude ; 305 ont été intégrés à la cohorte avec fibrillation auriculaire (FA) et 241 pour la cohorte avec rythme sinusal normal (RSN). Un sujet de la cohorte FA n'a pas été retenu du fait qu'il ne répondait pas aux critères d'admissibilité. Sur les 546 sujets, 534 (293 de la cohorte FA et 241 de la cohorte RSN) ont participé à l'étude jusqu'au bout et 12 sujets de la cohorte FA ne l'ont pas terminée.

Concernant l'obligation de rendre compte, trois techniciens en cardiologie ont examiné séparément l'échantillon d'analyse des tracés. L'évaluation a porté sur les paires de tracés produits par le dispositif de référence et par la montre. On a observé des paires de tracés lisibles chez 91 sujets (100 %) « au repos » et chez 87 sujets (100 %) « après exercice », et au moins une pour l'essai « au repos » ou « après exercice » chez 93 sujets (100 %).

Tous les sujets dont les résultats des paires de tracés produits par l'app ECG 2.0 et l'ECG à 12 dérivation ont été jugés lisibles ont été inclus dans l'échantillon d'analyse classifiable. Au total, les tracés de 512 sujets (n = 279 dans la cohorte FA et n = 233 dans la cohorte RSN) ont été considérés comme pouvant être classifiés. L'échantillon d'analyse des tracés, défini comme une sélection aléatoire de sujets présentant des paires de tracés lisibles générés par l'app ECG et la dérivation 1 de l'ECG à 12 dérivation, comprenait 93 sujets au total (n = 48 dans la cohorte FA et n = 45 dans la cohorte RSN).

Le tableau 6 présente une classification croisée des résultats générés par l'app ECG 2.0 et des résultats catégorisés issus de l'ECG à 12 dérivation pour la combinaison des tracés au repos et après exercice. Un niveau de concordance élevé a été obtenu pour les catégorisations en RS et FA des résultats de l'ECG à 12 dérivation et de ceux de l'app ECG. Pour les tracés d'ECG à 12 dérivation jugés comme RS (n = 470), l'app ECG a également classifié 436 résultats comme tels. Pour les tracés d'ECG à 12 dérivation interprétés comme FA (n = 521), l'app ECG a également classifié 474 résultats comme tels. En outre, l'app ECG a classifié 9 résultats en RS, 37 en FA, 13 comme peu concluants et 9 comme enregistrements de mauvaise qualité des résultats de l'ECG à 12 dérivation qui avaient été attribués à la catégorie « autres » (TS ou autre).

Tableau 6. Classifications croisées des résultats produits par l'app ECG et des résultats catégorisés issus de l'ECG à 12 dérivations (essais au repos et après exercice) : échantillon d'analyse classifiable

Analyse factuelle avec les résultats catégorisés issus de l'ECG à 12 dérivations						
Résultats fournis par l'app ECG	RS (50 BPM ≤ FC ≤ 150 BPM)	FA (50 BPM ≤ FC ≤ 150 BPM)	Autres (TS ou autre avec FC entre 50 et 150 BPM ; FC < 50 BPM ; FC > 150 BPM)	Non interprétables	Non disponibles	Total
RS [RS (entre 50 et 99 BPM), RSN et tachycardie sinusale (entre 100 et 150 BPM)]	436	7	9	0	2	454
FA (50 BPM ≤ FC ≤ 150 BPM)	3	474	37	0	6	520
Peu concluants [dont FC < 50 BPM ; FC > 150 BPM]	10	13	13	0	1	37
Enregistrement de mauvaise qualité	14	23	9	0	3	49
Non disponibles	7	4	1	1	0	13
Total	470	521	69	1	12	1073
Abréviations : FA = fibrillation auriculaire, RS = rythme sinusal, FC = fréquence cardiaque, TS = tachycardie supraventriculaire						

La spécificité de l'app ECG 2.0 a été estimée à 99,3 % et sa sensibilité à 98,5 % (tableau 7). La limite inférieure de l'intervalle de confiance de l'estimation de la spécificité (98,4 %) et de l'estimation de la sensibilité (97,3 %) ont dépassé les objectifs de performance préétablis associés à ces mesures de performance ; par conséquent, les hypothèses nulles pour la spécificité et la sensibilité ont été rejetées au profit des hypothèses alternatives, et les critères d'évaluation principaux de la spécificité et de la sensibilité ont été satisfaits. Pour l'essai au repos, la spécificité a été estimée à 99,1 % et la sensibilité à 98,5 %, tandis que pour l'essai après exercice, elles ont été estimées respectivement à 99,5 % et à 98,6 %. Les données combinées des essais au repos et après exercice ont été soumises à une analyse supplémentaire intégrant la catégorie de classification algorithmique « peu concluants » dans le calcul. La spécificité a alors été estimée à 97,1 % et la sensibilité à 96,0 %.

Un niveau élevé de concordance a été observé entre les résultats de fréquence cardiaque classifiés d'après l'ECG à 12 dérivations et ceux produits par l'app ECG. Un faible niveau d'erreurs de classification a été constaté par rapport aux résultats des tracés de référence de l'ECG à 12 dérivations. Le tableau 8 présente une synthèse des résultats confirmant la classification correcte, selon les critères d'évaluation secondaires, des tracés d'ECG des sujets dans les cas suivants : RSN (FC entre 50 et 99 BPM, RS sur un ECG à 12 dérivations simultanés) catégorisé comme RS ; FA (FC entre 50 et 99 BPM, FA sur un ECG

à 12 dérivation simultanée) catégorisée comme FA, tachycardie sinusale (FC entre 100 et 150 BPM, RS sur un ECG à 12 dérivation simultanée) catégorisée comme fréquence cardiaque élevée, FA avec fréquence cardiaque élevée (FC entre 100 et 150 BPM sur un ECG à 12 dérivation simultanée) catégorisée comme FA (FC élevée) sur un tracé lisible et classifiable produit par l'app ECG. Le pourcentage de RS (FC entre 50 et 99 BPM) correctement classifiés a atteint 98,3 % ; la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 96,6 % a dépassé l'objectif de performance préétabli à 90 % pour ce critère d'évaluation. Le pourcentage de FA (FC entre 50 et 99 BPM) correctement classifiées a atteint 98,9 % ; la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 97,5 % a dépassé l'objectif de performance préétabli à 81 %. Le pourcentage de RS (FC entre 100 et 150 BPM) correctement classifiés a atteint 90,7 % ; la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 86,7 % a dépassé l'objectif de performance préétabli à 81 %. Le pourcentage de FA (FC entre 100 et 150 BPM) correctement classifiées a atteint 83,0 % ; la limite inférieure de l'intervalle de confiance à 77,8 % a dépassé l'objectif de performance préétabli à 75,5 %.

Tableau 7. Résultats en termes de sensibilité et de spécificité (analyse des critères d'évaluation principaux) : échantillon d'analyse classifiable

Paramètre	Valeur	Intervalle de confiance bilatéral à 95 % selon la méthode de bootstrap*
Résultats combinés (essais au repos et après exercice)		
Dispositif de référence = FA (entre 50 et 150 BPM)	481	
App ECG = FA (entre 50 et 150 BPM)	474/481 (98,5 %)	
App ECG = RS (entre 50 et 150 BPM)	7/481 (1,5 %)	
Sensibilité	474/481 (98,5 %)	(97,3 %, 99,6 %)
Dispositif de référence = RS (entre 50 et 150 BPM)	439	
App ECG = FA (entre 50 et 150 BPM)	3/439 (0,7 %)	
App ECG = RS (entre 50 et 150 BPM)	436/439 (99,3 %)	
Spécificité	436/439 (99,3 %)	(98,4 %, 100,0 %)

* Résultats obtenus par ré-échantillonnage bootstrap.

Abréviations : FA = fibrillation auriculaire, RS = rythme sinusal, FC = fréquence cardiaque.

Tableau 8. Taux de catégorisations correctes des rythmes cardiaques classifiables de types FA et RS

Paramètre	Valeur	Intervalle de confiance défini par bootstrap**
Résultats combinés (essais au repos et après exercice)*		
Concordance des classifications (en %) avec les RS (FC entre 50 et 99 BPM) des tracés de référence	230/234 (98,3 %)	(96,6 %, 99,6 %)
Concordance des classifications (en %) avec les FA (FC entre 50 et 99 BPM) des tracés de référence	272/275 (98,9 %)	(97,5 %, 100 %)
Concordance des classifications (en %) avec les RS (FC entre 100 et 150 BPM) des tracés de référence	186/205 (90,7 %)	(86,7 %, 94,6 %)
Concordance des classifications (en %) avec les FA (FC entre 100 et 150 BPM) des tracés de référence	171/206 (83,0 %)	(77,8 %, 88,0 %)
* Les pourcentages de concordance des classifications ont été calculés sur la base des fréquences cardiaques classifiables de types FA et RS provenant de l'app ECG 2.0. ** Intervalle de confiance obtenu par ré-échantillonnage bootstrap. Abréviations : FA = fibrillation auriculaire, FC = fréquence cardiaque, RS = rythme sinusal		

En outre, la comparaison des formes d'onde générées par l'algorithme de l'app ECG 2.0 et par la dérivation I de l'ECG à 12 dérivations a révélé un pourcentage total de 100 % de similitude morphologique correcte pour les résultats combinés des essais au repos et après exercice, avec un total de cinq résultats exclus. La limite inférieure de l'intervalle de confiance était de 97,9 %, ce qui est plus élevé que le taux de 80 % préétabli en termes de similitude morphologique à atteindre. L'évaluation des ondes R au repos et après exercice a donné un pourcentage total de 97,2 % de concordance correcte ; la limite inférieure de l'intervalle de confiance était de 93,6 %, ce qui est supérieur au taux de 80 % préétabli en termes de concordance à atteindre pour les amplitudes d'onde R. Les groupes de tracés issus des essais au repos et après exercice présentaient des ondes R similaires.

Conclusions

Les propriétaires d'une Apple Watch bénéficient à présent de deux fonctionnalités en option permettant la détection des arythmies cardiaques : Notification d'arythmie (disponible sur l'Apple Watch Series 1 et modèles ultérieurs) et l'app ECG (disponible sur les Apple Watch Series 4, Series 5 et Series 6).

Notification d'arythmie est une fonctionnalité logicielle qui classe en arrière-plan les tachogrammes collectés lorsque les conditions s'y prêtent et signale par une notification (à condition que la personne ait activé la fonctionnalité) la présence de cette irrégularité du rythme cardiaque. L'étude Apple Heart Study a démontré que, parmi les sujets qui y ont participé et qui ont reçu une notification alors qu'ils portaient simultanément un patch ECG et l'Apple Watch, cette dernière signalait une FA qui concordait avec celle indiquée par ce patch dans 78,9 des cas, et une FA ainsi que d'autres arythmies cliniquement pertinentes

dans 98,2 % des cas. Ces résultats montrent que, dans la majorité des cas, la notification correspond bien à la présence d'une FA, mais qu'elle peut parfois indiquer la présence d'une arythmie autre que la FA.

Les Apple Watch Series 4, Series 5 et Series 6 sont munies d'un cardiofréquencemètre électrique qui, en combinaison avec l'app ECG et l'algorithme, génère une forme d'onde d'ECG similaire à celle d'un ECG à une seule dérivation (I dérivation) ; ce cardiofréquencemètre est capable de classier ce tracé de manière à identifier une FA. L'algorithme exclusif conçu pour classier ces tracés d'ECG a affiché une sensibilité de plus de 98 % et une spécificité de plus de 99 % en ce qui concerne l'identification des FA ; ces tracés ont été confrontés aux ECG enregistrés avec un dispositif de référence et interprétés par des experts cliniques indépendants.

Pour pouvoir utiliser ces deux fonctionnalités, il est nécessaire de parcourir l'interface du produit pour se familiariser avec l'interprétation des résultats afin d'en comprendre la nature non diagnostique et pour cerner les limites des algorithmes. Elles ont toutes deux obtenu l'agrément de la FDA selon la classification De Novo ou 510K