

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	13
CHAPITRE 1 LE CŒUR, L'ACTIVITÉ CARDIAQUE ET LES OUTILS DE SURVEILLANCE	
CARDIAQUE	16
I Rôle et anatomie du cœur.....	16
II Circulation sanguine.....	17
III Potentiels d'action cardiaques.....	20
IV Automaticité cardiaque	22
V Activité électrique cardiaque lors d'un battement sinusal.....	23
VI Trace électrique du cœur lors d'un battement sinusal.....	24
a Les ondes du tracé électrocardiographique	25
b Les segments et intervalles du tracé électrocardiographique	26
VII Electrocardiogramme et enregistrement Holter	28
VIII Références.....	31
CHAPITRE 2 ARYTHMIES VENTRICULAIRES.....	32
I Causes physiologiques de la mort subite	32
a Tachycardie ventriculaire	32
b Fibrillation ventriculaire	35
II Triangle de Coumel	36
III Traitements préventifs et curatifs des arythmies provoquant la mort subite	38
a Traitements préventifs : antiarythmiques	38
b Traitement curatif : ablation ou défibrillateur automatique implantable	39
IV Références.....	43
CHAPITRE 3 PATIENTS À RISQUE DE MORT SUBITE	45
I Population recommandée pour l'implantation d'un DAI	45
a Patients avec antécédent d'infarctus du myocarde.....	47
b Patients souffrant d'insuffisance cardiaque	48
II Stratification du risque de mort subite	50
III Références.....	52
CHAPITRE 4 APPRENTISSAGE STATISTIQUE ET BASE DE DONNÉES	56
I Apprentissage statistique	56

a	Apprentissage supervisé et non supervisé	56
b	Régression et classification	56
c	Apprentissage supervisé d'un modèle de classification à deux classes.....	57
d	Performances de généralisation d'un modèle.....	58
e	Sur apprentissage et compromis biais/variance	58
f	Réduction des risques de sur ajustement et choix du modèle	60
g	Procédure standard de conception d'un modèle	62
II	Description des données	63
III	Analyse critique de la base de données	64
IV	Références.....	65
CHAPITRE 5 CALCUL DES DESCRIPTEURS		66
I	Descripteurs rythmiques.....	66
a	Épisodes arythmiques.....	67
b	Variabilité du rythme cardiaque (« Heart Rate Variability » ou HRV).....	68
c	Turbulence du rythme cardiaque (« Heart Rate Turbulence » ou HRT).....	72
II	Descripteurs morphologiques.....	74
III	Références.....	78
CHAPITRE 6 SÉLECTION DES DESCRIPTEURS		80
I	Regroupement physiologique des descripteurs	80
II	Sélection des descripteurs pertinents.....	82
a	Coefficient de corrélation	83
b	Classement des variables candidates.....	84
c	Méthode de la variable sonde	84
III	Références.....	88
CHAPITRE 7 CONCEPTION DU CLASSIFIEUR		89
I	Réseau de neurones artificiels	89
a	Neurone formel.....	89
b	Réseau de neurones à une couche cachée	90
II	Apprentissage d'un réseau de neurones	91
a	Fonction de coût.....	92
b	Minimisation de la fonction de coût.....	92
c	Sur ajustement	93

III	Détermination du nombre de neurones cachés d'un réseau de neurones par validation croisée	93
IV	Estimation des performances d'un classifieur – Méthode du test croisé	95
V	Conception du classifieur	96
a	Perceptrons multicouche	96
b	Classificateurs ad hoc.....	97
VI	Références.....	98
CHAPITRE 8 RÉSULTATS.....		99
I	Sélection de variables	99
II	Classificateurs conventionnels.....	102
a	Apprentissage sans régularisation	102
b	Apprentissage avec régularisation.....	104
III	Classificateurs ad hoc	106
a	Test croisé	106
b	Classificateurs ad hoc à complexité réduite.....	109
c	Étude critique des ensembles de données	111
d	Surface de séparation et poids relatifs.....	113
IV	Références.....	116
CONCLUSION		117
ANNEXES		120
Annexe A	Etat de l'art en matière de prédition de la mort subite.....	120
Annexe B	Publications	124

Introduction

La mort subite est un décès qui survient dans l'heure suivant l'apparition du premier symptôme. Elle est l'une des causes de décès les plus répandues : chaque année, en France, on dénombre plus de 40 000 morts subites, ce qui représente près de 10% des décès annuels. Pour comparaison, en France, en 2011, il a été recensé 11 500 décès dus au cancer du sein, 8 100 dus au cancer du poumon, un peu moins de 4 000 décès des suites d'un accident de la route ou encore 1 700 décès dus au SIDA.

La mort subite survient lorsque le cœur perd soudainement sa capacité à propulser le sang vers le cerveau et l'ensemble de l'organisme. Dans 80% des cas, la fibrillation ventriculaire en est à l'origine. Cette arythmie se caractérise par un rythme cardiaque anarchique et dangereusement rapide (300 à 400 battements par minute (BPM) alors qu'un rythme cardiaque normal est de l'ordre de 60 à 90 BPM) rendant les contractions cardiaques inefficaces.

L'unique thérapie pour mettre fin à une fibrillation ventriculaire consiste à pratiquer un massage cardiaque (séries de 30 compressions du thorax) en l'attente de pouvoir pratiquer un (des) choc(s) électrique(s) à l'aide d'un défibrillateur externe.

À la fin du vingtième siècle, le défibrillateur automatique implantable (DAI) a été créé dans le but d'analyser, en continu, le rythme cardiaque, de détecter les arythmies et de les traiter, par exemple, par l'application d'un choc électrique lorsqu'une fibrillation ventriculaire est repérée. L'implantation d'un DAI est prescrite à deux types de populations :

- aux patients qui ont survécu à un arrêt cardiaque ou qui ont déjà été victimes d'arythmies ventriculaires malignes (prévention secondaire),
- aux patients qui présentent un risque connu de mort subite, mais qui n'ont pas encore été victimes d'arythmies ventriculaires malignes (prévention primaire).

D'après l'*International Health Market Trends*, environ 10 700 implantations de DAI ont été réalisées en France en 2012, dont environ 7 000 en prévention primaire.

Cependant, bien que le taux de survie des patients équipés d'un DAI soit supérieur à celui des patients sous traitements médicamenteux, l'implantation prophylactique d'un DAI ne peut être proposée à l'ensemble de la population à risque. D'un point de vue clinique, l'implantation d'un DAI est une intervention chirurgicale qui implique des risques peropératoires et post-

Introduction

opératoires. De plus, le quotidien des patients implantés se trouve bouleversé : dans certains pays, tels que la Hollande, le permis de conduire des patients équipés d'un DAI est suspendu, certaines activités professionnelles, certains sports, certains examens médicaux, tels que l'IRM, sont proscrits. Enfin, la durée de vie de la batterie d'un défibrillateur est limitée (5 à 8 ans) tout comme celle des sondes dont le remplacement est une opération risquée.

Il a donc été nécessaire d'établir des recommandations pour la sélection des patients candidats à l'implantation prophylactique d'un DAI. Cependant, malgré ces recommandations, la majorité des patients implantés en prévention primaire ne tirent pas bénéfice de leur défibrillateur. Les études principales ayant permis d'établir ces recommandations sont les études MADIT II¹ et SCD-HeFT². La première étude montre que seuls 35% des patients étudiés ont été traités par leur DAI durant les trois premières années suivant l'implantation et, après huit ans de suivi, soit la durée de vie d'un défibrillateur, une seule vie a été sauvée pour huit patients implantés ; à la fin de la seconde étude, soit cinq ans après l'implantation, seuls 19% des patients implantés ont reçu une thérapie de la part de leur DAI.

C'est de ce constat qu'est née la motivation principale de cette thèse : construire un outil d'estimation du risque de mort subite encouru par un patient. Grâce à cette estimation, notre objectif est de sélectionner les patients nécessitant l'implantation d'un défibrillateur en recommandation primaire, avec des valeurs prédictives positive³ et négative⁴ supérieures à 20% et 90%, respectivement.

Notre objectif étant de mettre en place un moyen simple, rapide, facilement utilisable et efficace, pour estimer le risque de mort subite encouru par le patient, il a été décidé d'utiliser l'enregistrement Holter comme unique source d'informations.

Par ailleurs, l'analyse du pouvoir prédictif des descripteurs de l'enregistrement Holter a déjà fait l'objet de nombreuses études, sans donner lieu à des ajustements des recommandations. Cependant, la grande majorité de ces études était de type univarié : un seul descripteur était étudié. C'est pourquoi, dans la présente étude, nous avons mis en œuvre une analyse multivariée

¹ MADIT II : Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II

² SCD-HeFT : The Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

³ La valeur prédictive positive est la probabilité que la condition testée soit présente lorsque le test est positif.

⁴ La valeur prédictive négative est la probabilité que la condition testée ne soit pas présente lorsque le test est négatif.

Introduction

des descripteurs du Holter. De plus, les différentes méthodes que nous avons mises en œuvre au cours de cette étude, mettent à profit les connaissances physiologiques sur l'origine des arythmies cardiaques.

Ce mémoire est organisé comme suit. Les deux premiers chapitres sont consacrés au rappel des notions de base en cardiologie et rythmologie ainsi qu'à la présentation de l'outil de surveillance cardiaque utilisé : le Holter. L'état de l'art et les grandes études menées dans ce domaine de recherche sont présentés dans le troisième chapitre. Une présentation de l'apprentissage statistique ainsi que de la base de données utilisée dans ce travail est fournie dans le chapitre 4 et les méthodes de calcul des descripteurs étudiés sont décrites dans le chapitre 5. Les chapitres 6 et 7 sont consacrés à la présentation des méthodes mises en œuvre au cours de cette étude, dont les résultats sont présentés dans le chapitre 8. Puis les performances de la méthode mise en place sont discutées et un axe d'optimisation est proposé en conclusion. Enfin, une communication au 40^{ème} congrès « *Computing in Cardiology* » est présentée en annexe.

Chapitre 1 Le cœur, l'activité cardiaque et les outils de surveillance cardiaque

I Rôle et anatomie du cœur

Le cœur, élément central du système cardiovasculaire, est un organe vital ayant pour fonction de faire circuler les 4 à 5 litres de sang présent dans l'organisme. Le sang est à la fois vecteur d'oxygène, de nutriments et de composants biochimiques essentiels à la vie. Chez l'être humain, pour répondre aux besoins énergétiques du corps, le cœur pompe, en se contractant, l'équivalent de 8 000 litres de sang par jour, ce qui se traduit par environ 120.000 battements par jour, soit plus de 3 milliards de battements en moyenne pour une personne atteignant l'espérance de vie des pays occidentaux.

Situé dans la partie médiane de la cage thoracique, entre les deux poumons, le cœur est un organe musculaire creux mesurant de 14 à 16 cm de hauteur, 8 à 9 cm de largeur, environ 6 cm d'épaisseur et pesant entre 200 et 425 grammes. Cet organe est constitué d'une couche extérieure fibro-séreuse composée de cellules épithéliales et de tissu conjonctif, le péricarde, d'une couche composée de cellules musculaires cardiaques, le myocarde et, enfin, d'une membrane interne également composée de cellules épithéliales et de tissu conjonctif, mais plus fine que le péricarde, l'endocarde (Figure 1).

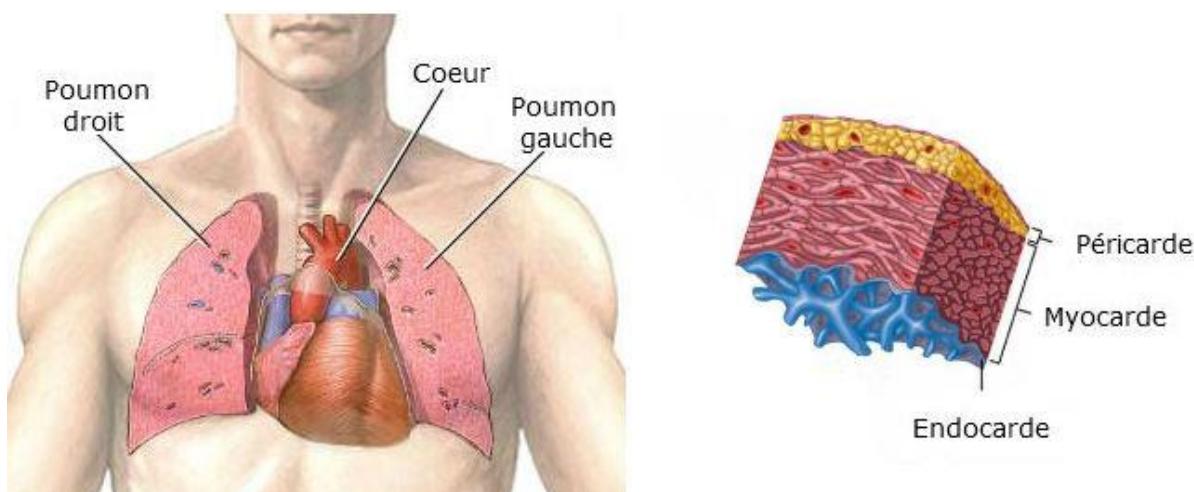


Figure 1 : Positionnement et composition du cœur
(sources : <http://www.made4ll.com/anatomy/the-heart-and-lungs/> et
http://www.rci.rutgers.edu/~uzwiak/AnatPhys/Cardiovascular_System_files/image006.jpg)

Le cœur humain se compose de quatre cavités: deux petites en position supérieure, les oreillettes droite et gauche et deux plus grandes en position inférieure, les ventricules droit et gauche. Une paroi musculaire, le septum, sépare les cavités droites et gauches évitant ainsi tout échange sanguin entre les deux moitiés du cœur. Les deux cavités de chaque côté sont elles-mêmes connectées par une valve permettant les échanges sanguins unidirectionnels. La valve tricuspidale située entre l'oreillette droite et le ventricule droit et la valve mitrale située entre l'oreillette gauche et le ventricule gauche (Figure 2).

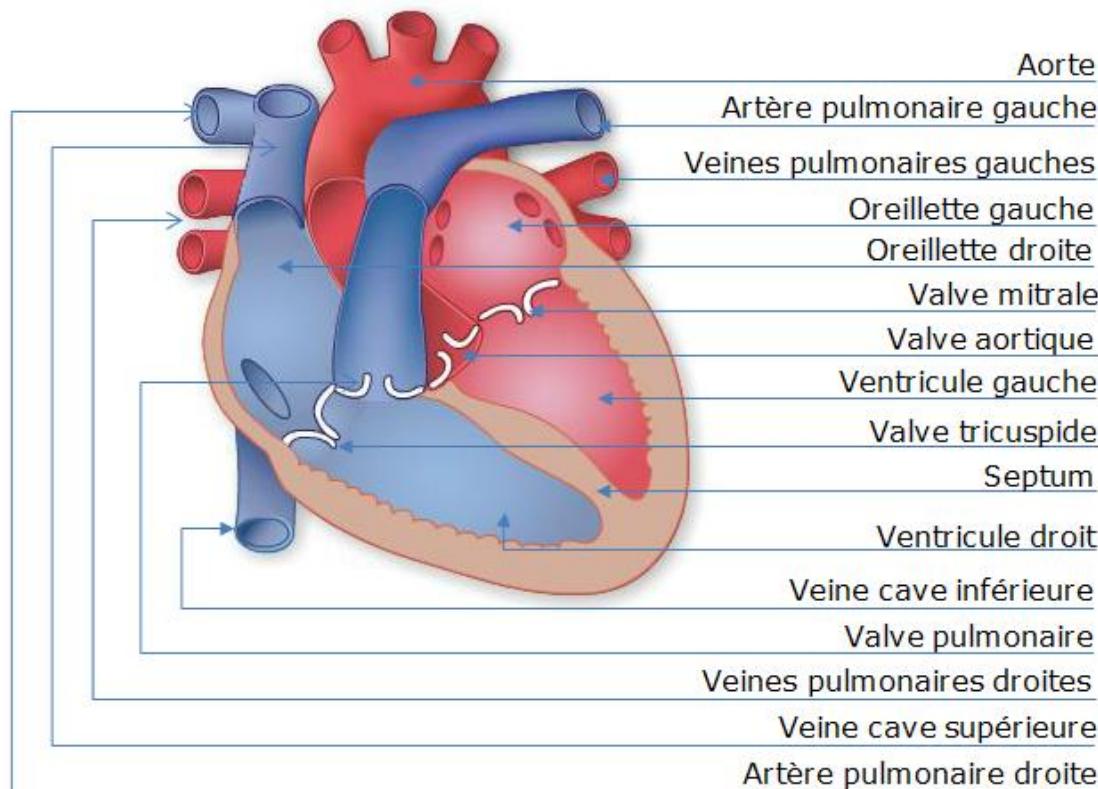


Figure 2 : Anatomie cardiaque
(source : http://www.texasheartinstitute.org/HIC/Anatomy/images/fig1_crosslg.jpg)

II Circulation sanguine

Le système cardiovasculaire, composé du cœur et des vaisseaux sanguins (veines et artères), a pour fonction de distribuer aux organes l'oxygène et les nutriments nécessaires à leur vie ainsi que d'éliminer leurs déchets. La circulation sanguine, au sein du réseau vasculaire, est initiée et maintenue par le cœur. La partie droite du cœur (oreillette et ventricule droits) collecte, via les veines caves, le sang dit « veineux ». Ce sang veineux, ayant alimenté les organes du corps en oxygène et nutriments, est faiblement oxygéné et fortement chargé en gaz carbonique. Il est

éjecté, via l'artère pulmonaire, dans les poumons où il est purifié et ré-oxygéné (Figure 3). La partie gauche du cœur (oreillette et ventricule gauches) recueille, via les veines pulmonaires, le sang régénéré dans les poumons. Ce sang, riche en oxygène et pauvre en gaz carbonique, est alors propulsé, via l'aorte, dans le système artériel afin d'irriguer chaque organe (Figure 4).

Du point de vue intra-cardiaque (Figure 5), un cycle cardiaque commence par le remplissage simultané des deux oreillettes. Durant cette phase, le myocarde est décontracté : c'est la diastole. L'oreillette droite recueille, via les veines caves supérieure et inférieure, le sang veineux ayant irrigué les organes situés dans les parties supérieure et inférieure du corps, respectivement. Simultanément, l'oreillette gauche collecte, via les veines pulmonaires, le sang oxygéné en provenance des poumons. La pression au sein des oreillettes grandissant avec le volume de sang force l'ouverture des valvules auriculo-ventriculaires, laissant ainsi le sang passer passivement des oreillettes vers les ventricules.

La contraction des oreillettes (systole auriculaire) augmente la pression au sein des oreillettes et provoque l'ouverture complète des valvules auriculo-ventriculaires. Ainsi, le sang contenu dans les oreillettes se déverse rapidement dans les ventricules droit et gauche via la valve tricuspidale et via la valve mitrale respectivement (Figure 2). Durant en moyenne 100 ms, la systole auriculaire permet aux ventricules de se remplir totalement. Dès que les ventricules sont pleins de sang, par un jeu de pression, les valvules auriculo-ventriculaires se referment, empêchant ainsi tout reflux sanguin dans les oreillettes qui se relâchent.

La contraction des ventricules (systole ventriculaire) se déclenche alors. La pression intra-ventriculaire augmente fortement, provoquant l'ouverture des valvules artérielles. Ainsi, le sang contenu dans les ventricules droit et gauche est propulsé, respectivement, via la valve pulmonaire, dans l'artère pulmonaire en direction des poumons et, via la valve aortique, dans l'aorte puis dans l'ensemble de l'organisme (Figure 2). La durée moyenne de la systole ventriculaire est d'environ 300 ms.

Enfin, les ventricules commencent à se relâcher, la pression ventriculaire redevient plus faible que la pression artérielle, les valvules artérielles se referment empêchant ainsi tout reflux sanguin des artères dans les ventricules. Le myocarde ventriculaire se décontracte (diastole ventriculaire). L'ensemble du muscle cardiaque est alors en diastole et un nouveau cycle cardiaque commence.

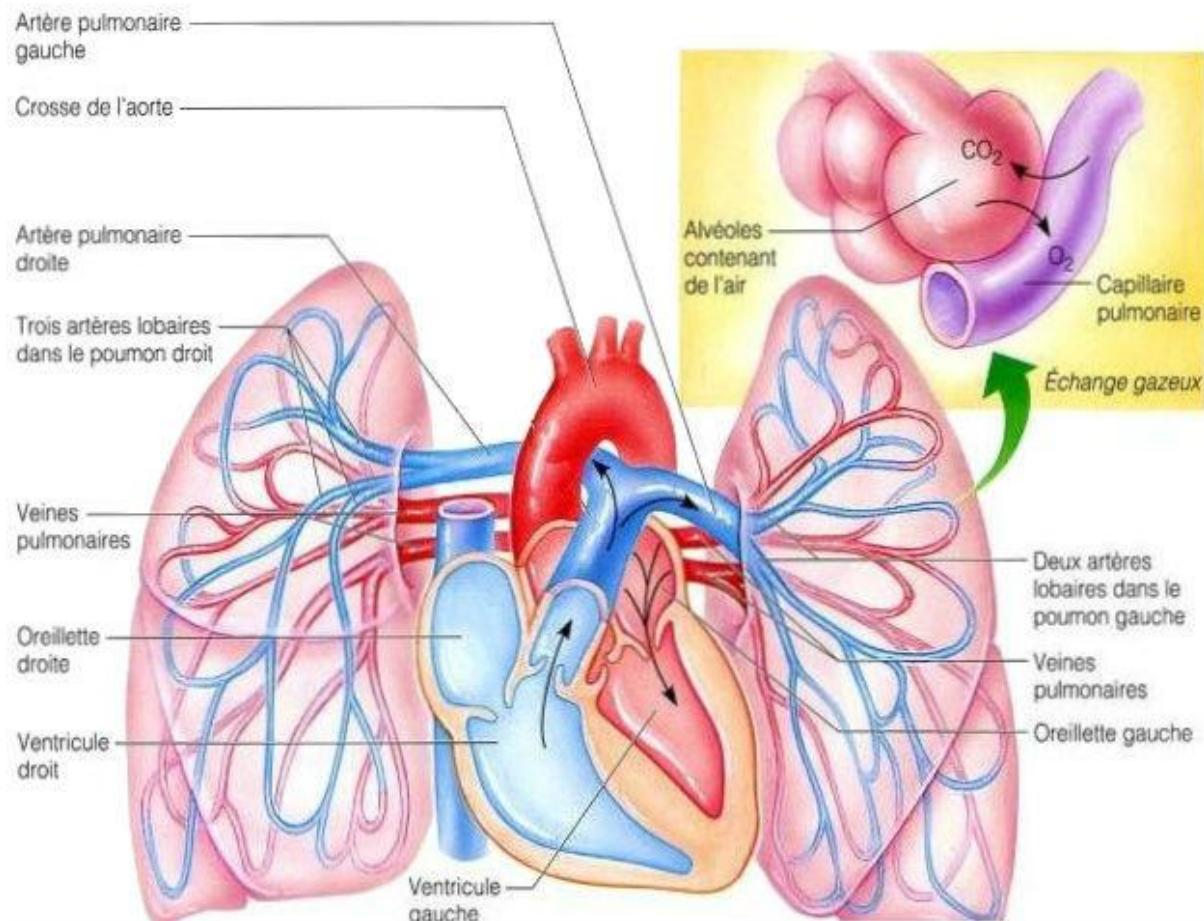


Figure 3 : Circulation sanguine, échanges cœur-poumons
 (source : http://sasi101.blogspot.it/2011_04_01_archive.html)

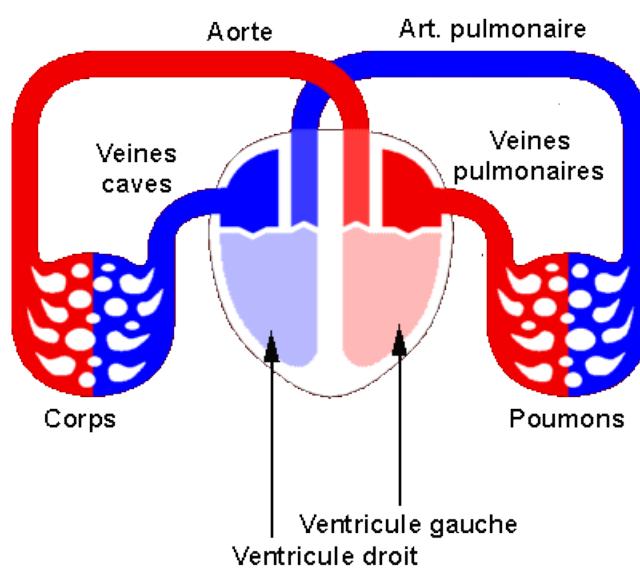


Figure 4 : La circulation sanguine
 (source : <http://www.md.ucl.ac.be/peca/coeur.html>)

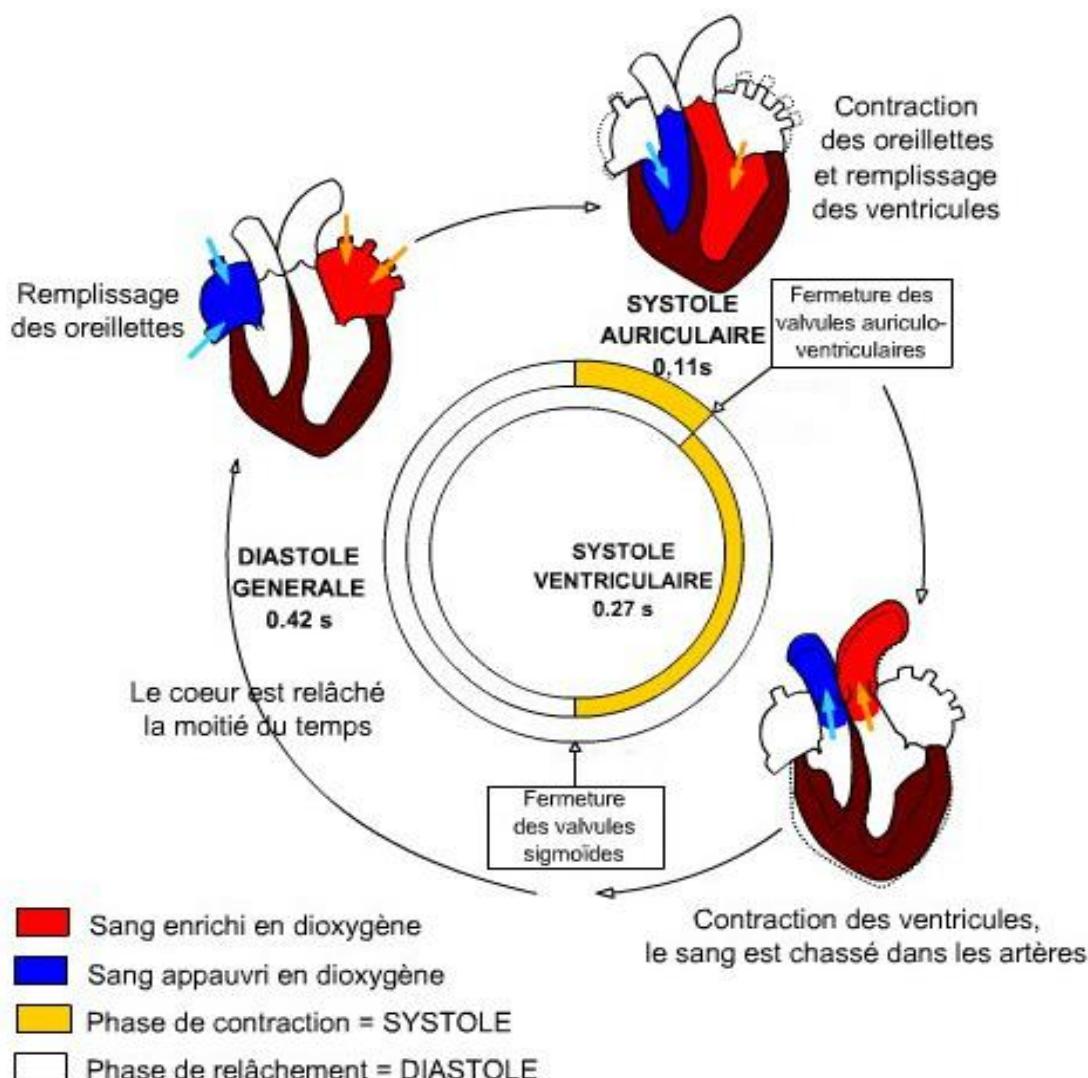


Figure 5 : La circulation sanguine intracardiaque
 (source : <http://lewebpedagogique.com/svt21610/tag/circulation-sanguine/>)

III Potentiels d'action cardiaques

Le cœur comporte deux types de cellules excitables, les cellules myocardiques « communes » et les cellules automatiques. Ces cellules sont entourées et emplies d'une solution contenant des ions. Les trois principaux sont le sodium (Na^+), le potassium (K^+) et le calcium (Ca^{2+}). Au repos, l'intérieur de la cellule est chargé négativement par rapport à l'extérieur. Cette différence de potentiel, ou potentiel transmembranaire de repos, est comprise entre -85 mV et -95 mV pour les cellules ventriculaires et dépend des concentrations ioniques des milieux intra- et extracellulaires. Les processus d'échange d'ions via des canaux ioniques traversant la membrane

cellulaire, ainsi que la propagation de ces ions de cellule à cellule (la conductivité), constituent les fondements de l'activité électrique cellulaire.

Lorsqu'une impulsion électrique stimule une cellule excitable (myocardique ou automatique), l'intérieur de cette cellule devient rapidement positif par rapport à l'extérieur. Ce processus s'appelle la dépolarisation cellulaire. À l'issue de ce processus, la cellule est dans l'incapacité d'être à nouveau dépolarisée : la cellule est en période réfractaire absolue. Le retour au potentiel de repos de la cellule stimulée est appelé repolarisation. L'enregistrement des différences de potentiel mesurées entre les milieux intracellulaire et extracellulaire pendant les processus de dépolarisation - repolarisation cellulaire correspond au Potentiel d'Action cellulaire (PA). Il est constitué de cinq phases (Figure 6).

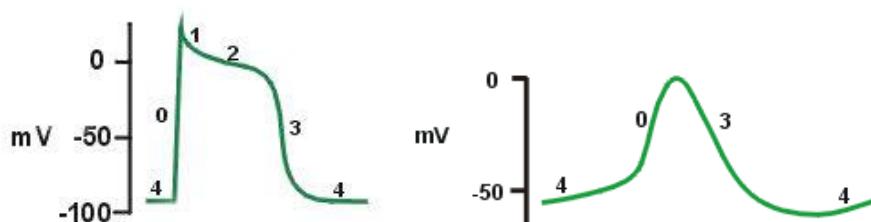


Figure 6 : Potentiel d'action d'une cellule myocardique commune (à gauche) par opposition à une cellule automatique (à droite)
(source : http://www.cvpharmacology.com/antiarrhy/cardiac_action_potentials.htm)

- **Phase 0 ou dépolarisation :** dès qu'une cellule excitable au repos est soumise à un stimulus électrique, les canaux sodiques et calciques s'activent permettant le passage rapide des ions Na^+ et Ca^{2+} vers l'intérieur de la cellule. Cela induit une inversion rapide de la polarité de la cellule qui devient positive (+30 mV). Le pic présent sur les potentiels mesurés traduit cette dépolarisation cellulaire.
- **Phase 1 ou repolarisation rapide précoce :** à l'issue de la dépolarisation et après l'inactivation des canaux sodiques entrants, a lieu une courte période, plus ou moins marquée, de repolarisation. Cette repolarisation, due à l'activation des canaux potassiques sortants, est responsable du petit décrochement visible sur les potentiels mesurés.
- **Phase 2 ou plateau du potentiel d'action :** durant cette phase, un processus d'échanges ioniques permet la sortie des ions sodium et l'entrée des ions potassium. Les ions calcium, diffusant de part et d'autre de la membrane cellulaire, maintiennent le potentiel constant. Durant les phases 1 et 2, la cellule est dans l'incapacité d'être à nouveau dépolarisée : elle est en période réfractaire absolue.

- **Phase 3 ou repolarisation finale rapide :** cette repolarisation rapide, qui résulte de l'activation des canaux potassiques sortants combinés à l'inactivation des canaux calciques entrants, ramène la cellule au potentiel de repos original. La cellule est, durant cette phase de repolarisation, en période réfractaire relative.
- **Phase 4 :** durant cette phase, le potentiel de repos est stable et la cellule est facilement excitable.

Les cellules automatiques, à la différence des cellules myocardiques communes, ont un potentiel transmembranaire de repos non constant. En effet, il devient graduellement de moins en moins négatif, jusqu'à atteindre un potentiel seuil (environ -60 mV) à partir duquel un potentiel d'action spontané se déclenche. Cette dépolarisation lente résulte d'un déséquilibre entre les canaux ioniques : les canaux sodiques étant désactivés, la phase de dépolarisation est due à la lente entrée du courant calcique.

IV Automaticité cardiaque

La contraction du myocarde résulte de la propagation d'une impulsion électrique le long de ses fibres musculaires. La spécificité du muscle cardiaque réside en sa capacité à initier et à maintenir son propre rythme de contraction : l'automaticité cardiaque.

Les cellules automatiques sont à l'origine de l'automaticité. L'ensemble de ces cellules constitue le tissu nodal, lui-même composé de 4 éléments (Figure 7) :

- **Le nœud sinusal,** amas de cellules spécialisées d'environ 15 à 20 mm de long et 5 mm de large, est localisé à l'abouchement de la veine cave supérieure, dans l'oreillette droite. Au repos, la fréquence de potentiels d'action des cellules du nœud sinusal est de l'ordre de 60 à 100 battements par minute (BPM). Ces cellules ont la fréquence de potentiels la plus élevée. Elles sont ainsi à l'origine de l'impulsion électrique qui, en se propageant à travers le cœur, engendre une contraction du myocarde. Le nœud sinusal est le « pacemaker naturel » du cœur.
- **Le nœud auriculo-ventriculaire ou nœud A-V,** situé entre les oreillettes et les ventricules, à la naissance de la cloison inter-ventriculaire, mesure de 1 à 5 mm de long et 1 mm de large ; il est constitué de cellules automatiques dont la fréquence de dépolarisation est plus faible que celle des cellules du nœud sinusal : 40 à 60

BPM. En cas de défaillance du nœud sinusal, le nœud A-V peut prendre le relais en produisant l'influx électrique à l'origine de la contraction cardiaque.

- **Le faisceau de His** est situé dans la partie haute du septum inter-ventriculaire et se scinde en deux branches traversant le tissu connectif non excitable et rejoignant chacune un ventricule. Les cellules du faisceau de His peuvent, elles aussi et en cas de nécessité, produire un influx électrique à un rythme de 20 à 40 BPM.
- **Le réseau de fibres de Purkinje** représente la terminaison des branches du faisceau de His. Ses ramifications rallient différents points des ventricules. Les cellules constituant les fibres de Purkinje sont les cellules du tissu nodal dotées de la fréquence de potentiels d'action la plus faible, de 15 à 30 BPM.

V Activité électrique cardiaque lors d'un battement sinusal

En l'absence de toute pathologie, l'impulsion électrique à l'origine du battement cardiaque résulte de la dépolarisation des cellules automatiques du nœud sinusal (Figure 7). Cet influx se propage tout d'abord au travers des oreillettes, provoquant leur contraction (systole auriculaire), suivie de la décontraction du muscle (diastole auriculaire). Cette impulsion électrique atteint ensuite le nœud A-V, unique point de passage de l'influx électrique entre les oreillettes et les ventricules. Là, l'impulsion est retardée, permettant ainsi le remplissage des ventricules. L'influx électrique est alors transmis au faisceau de His et au réseau de fibres de Purkinje qui propagent l'impulsion électrique en différents points des ventricules, assurant ainsi une efficacité optimale à la propulsion du sang provoquée par la systole ventriculaire. Ensuite, durant la diastole ventriculaire, les fibres musculaires se repolarisent, revenant ainsi à leur état initial.

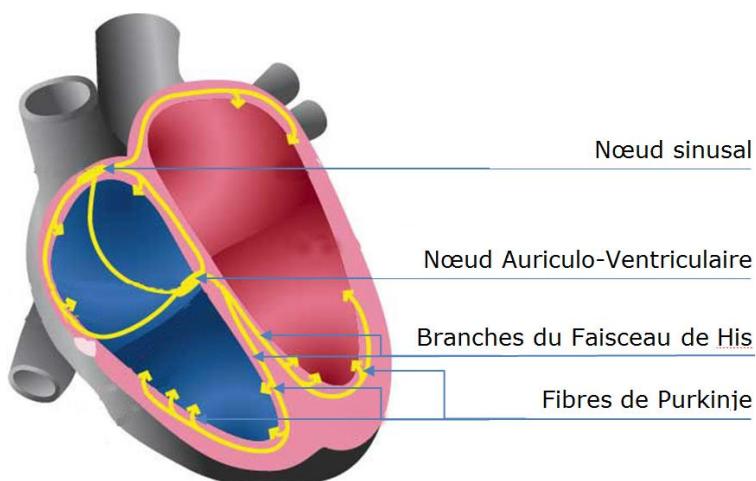


Figure 7 : Electrophysiologie cardiaque
(source : <http://www.tetes-chercheuses.fr/images/img4ab10b589b418.jpg>)

VI Trace électrique du cœur lors d'un battement sinusal

En 1842, le physicien italien Carlo Matteucci mit en évidence, chez la grenouille, la présence d'un courant électrique lors de chaque battement cardiaque [Gensini, 2004]. Le premier enregistrement de l'activité électrique cardiaque humaine fut réalisé, en 1887, par le physiologiste anglais Augustus D. Waller : le niveau du liquide contenu dans un électromètre capillaire, relié à une électrode déposée sur le thorax d'un « cobaye » humain, varie à chaque battement cardiaque [Sykes, 1987]. En se basant sur ces travaux, en 1895, le médecin néerlandais Willem Einthoven fut le premier à distinguer les 5 ondes composant un battement cardiaque [Einthoven, 1895].

La dépolarisation des cellules du nœud sinusal à l'origine du battement cardiaque est trop faible pour être traduite sur la trace électrique du battement cardiaque (Figure 8.1). La première onde visible, l'onde P, correspond à la contraction des oreillettes (Figure 8.2). Cette onde est suivie d'un segment isoélectrique horizontal qui résulte de la temporisation de l'influx électrique au niveau du nœud A-V (Figure 8.3). La contraction des deux ventricules par l'intermédiaire des deux branches du faisceau de His et du réseau de fibres de Purkinje, se traduit, sur la trace du battement cardiaque, par trois ondes formant le complexe QRS (Figure 8.4-5). Enfin, la repolarisation des ventricules produit la cinquième onde, l'onde T (Figure 8.6) qui précède le retour au potentiel de repos (Figure 8.7).

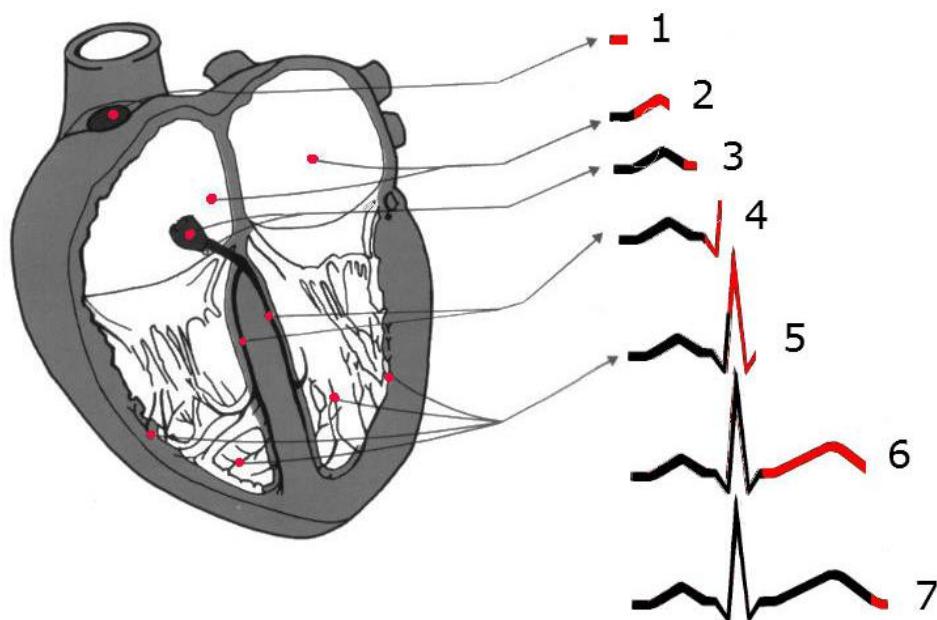


Figure 8 : Trace électrique du signal cardiaque

- 1 - Dépolarisation du nœud sinusal ; 2 - Dépolarisation auriculaire ;
- 3 - Temporisation du nœud A-V ; 4 - Conduction dans les branches du faisceau de His, début de la dépolarisation ventriculaire ; 5 - Conduction dans les fibres de Purkinje, dépolarisation ventriculaire ; 6 - Repolarisation ventriculaire ; 7 - Retour à l'état myocardique de repos

Grâce à l'enregistrement de la trace électrique du signal cardiaque, il est possible de caractériser un battement cardiaque à l'aide de différents descripteurs (Figure 9) :

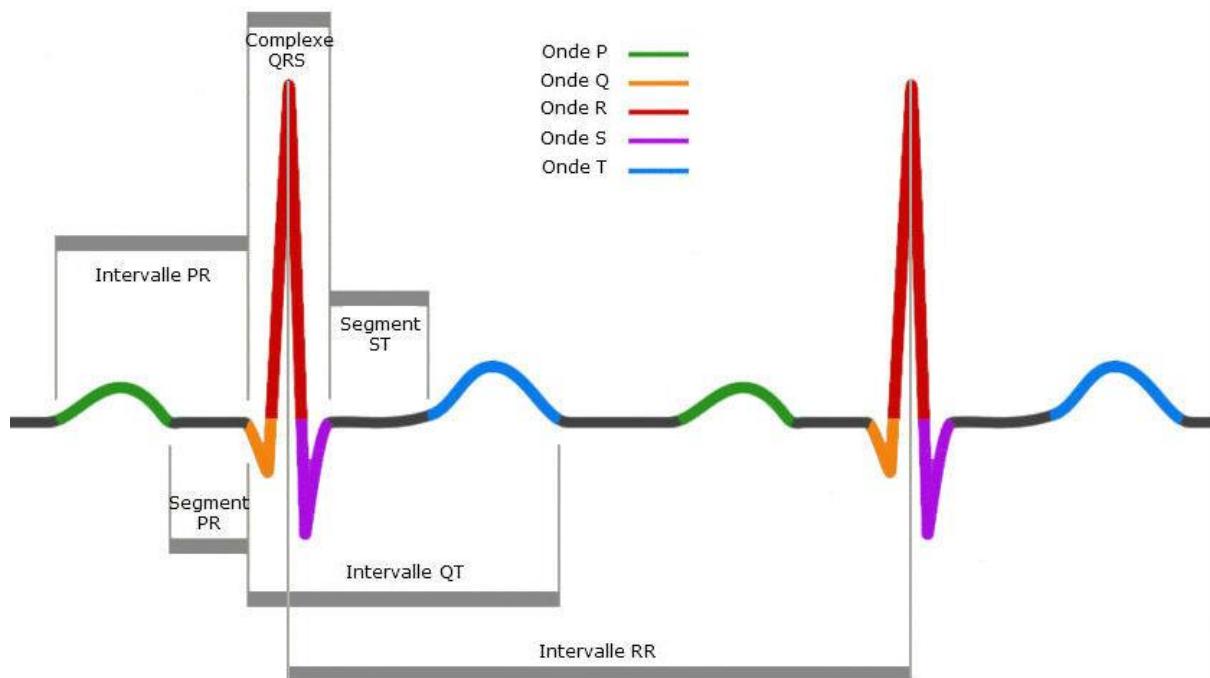


Figure 9 : Représentation graphique d'un battement cardiaque
(source : <http://www.studyblue.com/notes/n/ekg/deck/5638810>)

a Les ondes du tracé électrocardiographique

- **L'onde P** traduit la dépolarisation auriculaire. La morphologie de cette onde ne varie pas au cours du temps, à condition que le nœud sinusal soit à l'origine des dépolarisations. L'onde P a une durée moyenne de 80 ms et une amplitude inférieure à 2,5 mV.

L'étude de l'onde P permet de déterminer l'origine du battement cardiaque (sinusal ou non), d'étudier sa régularité et son rythme (rapide, lent).

- **Le complexe QRS** est formé de trois ondes :

L'onde Q représente l'activation septale. Elle correspond au début de la dépolarisation ventriculaire survenant dans la partie centrale du septum interventriculaire. Cette onde est de petite amplitude (moins du quart de l'amplitude de l'onde R qu'elle précède), dirigée en sens opposé à celui de l'onde R, et de durée inférieure à 40 ms.

L'onde R représente l'activation ventriculaire. Elle correspond à la dépolarisation des parois ventriculaires. C'est l'onde de plus grande amplitude, comprise entre 8 et 27 mV.

L'onde S représente l'activation basale. Elle correspond à la dépolarisation des portions basses des ventricules. Cette onde est de faible amplitude, dirigée en sens opposé à celui de l'onde R.

La durée normale du complexe QRS est inférieure à 110 ms en l'absence de pathologie et la somme des amplitudes de la plus grande onde R et de la plus profonde onde Q doit être inférieure à 40 mV.

La fréquence cardiaque est déterminée par la fréquence des complexes QRS, qu'ils soient ou non précédés d'une onde P. De plus, un complexe anormalement large en rythme sinusal peut évoquer un trouble de conduction intraventriculaire ou une hypertrophie ventriculaire.

- **L'onde T** représente la repolarisation ventriculaire. Il n'existe pas de normalité clairement définie concernant l'amplitude de l'onde T si ce n'est qu'elle est généralement proportionnelle à l'amplitude du complexe QRS.

Une modification de la morphologie de l'onde T indique le plus souvent un épisode d'ischémie (diminution ou un arrêt temporaire de la vascularisation d'une région). De plus, une variation, battement à battement, de l'amplitude et de la morphologie de l'onde T serait le reflet d'anomalies survenant au niveau de la repolarisation ventriculaire. Ce phénomène, appelé T-Wave Alternans (TWA) a été identifié comme étant un précurseur d'arythmies ventriculaires menant à la mort subite [Ikeda, 2002]. Cependant, le mécanisme mis en jeu par la TWA pour produire ces arythmies reste à déterminer.

b Les segments et intervalles du tracé électrocardiographique

- **Le segment PR** correspond à la distance entre la fin de l'onde P et le début du complexe QRS ; il correspond au temps de transmission du front de dépolarisation des oreillettes aux ventricules, par le nœud auriculo-ventriculaire. Durant ce délai, les ventricules se remplissent de manière active. La durée de ce segment est stable dans le temps car elle représente la constante physiologique qu'est la dépolarisation du nœud auriculo-ventriculaire.

Une anomalie de la durée du segment PR peut empêcher le remplissage complet des ventricules.

- **L'intervalle PR**, mesuré entre les débuts de l'onde P et du complexe QRS, représente le temps nécessaire à la dépolarisation des oreillettes et du nœud auriculo-ventriculaire. Cet intervalle, résumant l'ensemble de l'action supra-ventriculaire, a une durée normale comprise entre 120 et 200 ms.

Un allongement de l'intervalle PR peut être le signe d'un défaut de conduction au niveau du nœud A-V alors qu'un raccourcissement de cet intervalle peut être le signe d'un rythme prenant naissance non pas dans le nœud sinusal mais dans le nœud A-V.

- **Le segment ST**, compris entre la fin du complexe QRS et le début de l'onde T, correspond à la phase de repolarisation ventriculaire. Durant cette phase, l'ensemble des cellules myocardiques sont dépolarisées et il n'y a, a priori, pas de propagation électrique. Par définition, ce segment est donc isoélectrique.

Un sus-décalage ou un sous-décalage du segment ST⁵ indique un état ischémique du myocarde.

- **L'intervalle QT**, mesuré entre le début du complexe QRS et la fin de l'onde T, représente l'ensemble de l'activité ventriculaire : dépolarisation et repolarisation des ventricules. La durée de cet intervalle varie en fonction de la fréquence cardiaque. Ainsi, il est habituel de corriger cette mesure selon la méthode de Bazett (QTc) : diviser la longueur du QT mesurée par la racine carrée de la durée des intervalles R-R, rendant ainsi cet indice indépendant de la fréquence cardiaque et donc comparable d'un individu à l'autre [Luo, 2004]. La valeur normale du QTc est comprise entre 350 et 450 ms.

Un intervalle QTc inférieur à 330 ms peut être signe du syndrome du QT court [Funada, 2008] qui touche principalement les jeunes sujets ; il est associé à un risque élevé de syncopes. Un intervalle QTc supérieur à 450 ms peut être signe du syndrome du QT long [Goldenberg, 2008] qui aggrave les risques rythmologiques tels que les torsades de pointes⁶ et la fibrillation ventriculaire (contraction rapide, désorganisée et inefficace des ventricules).

- **L'intervalle RR**, mesuré entre deux sommets successifs de l'onde R, représente le temps qui sépare deux complexes QRS consécutifs. Si le rythme est régulier

⁵ Un sus-décalage ou un sous-décalage du segment ST correspond respectivement à une élévation ou à un affaissement de l'amplitude du segment ST

⁶ La Torsade de pointes est un type de tachycardies ventriculaires polymorphiques secondaire à un trouble de la repolarisation ventriculaire, comme décrit par [Dessertenne, 1966].

(intervalle RR constant), la fréquence cardiaque moyenne (exprimée en battements par minute) est égale à l'inverse de l'intervalle R-R (exprimé en minutes).

VII Electrocardiogramme et enregistrement Holter

L'étude de l'activité électrique cardiaque par le calcul des paramètres présentés dans le paragraphe précédent, nécessite un enregistrement précis du tracé électrocardiographique

À cette fin, vers les années 1895, Einthoven observa le premier électrocardiogramme : le courant électrique cardiaque, mesuré à l'aide d'électrodes placées sur le torse d'un patient, mettait en mouvement un mince fil d'argent tendu entre les pôles d'un gros aimant ; ces déflexions étaient enregistrées sur du papier photographique qui se déroulait face à un rayon lumineux. Il publia les premières classifications d'électrocardiogrammes pathologiques en 1906 [Einthoven, 1906], ce qui lui valut le prix Nobel de médecine en 1924.

Le principe de l'électrocardiographie moderne est semblable à celui proposé par Einthoven : on mesure la différence de potentiel entre deux électrodes disposées à la surface de la peau symétriquement par rapport au cœur. Lorsque l'impulsion électrique, qui se déplace dans le cœur, s'éloigne de l'électrode – pour se diriger vers l'électrode +, la déflexion enregistrée sur l'électrocardiogramme est positive. A l'inverse, lorsque l'impulsion électrique parcourt le chemin inverse, la déflexion enregistrée est négative. Ainsi, il est possible de déterminer l'axe et la direction que suit la dépolarisation cardiaque. De plus, l'amplitude des déflexions permet d'étudier les variations d'amplitude de l'impulsion électrique.

L'ECG 12 dérivations (Figure 12) est l'examen le plus pratiqué en cardiologie. Il permet de visualiser les signaux électrocardiographiques selon 12 axes privilégiés : 6 axes dans le plan frontal et 6 axes dans le plan transversal (Figure 10). Cet examen dure généralement de quelques secondes à une ou deux minutes. Cela suffit pour diagnostiquer et localiser certaines pathologies, aux effets permanents, telles que des zones du myocarde nécrosées à la suite d'un infarctus ou des problèmes de conduction dans les branches du faisceau de His (bloc de branches). Cependant, la trop courte durée de cet examen empêche la détection de pathologies survenant de manière épisodique comme, par exemple, certains troubles du rythme.

Pour se défaire de cette contrainte de durée de l'ECG, au début des années 50, le biophysicien américain Norman Holter développa un dispositif transportable, sous forme d'une valise pesant un peu plus de 30kg, permettant d'enregistrer l'activité cardiaque durant des

périodes de plusieurs heures [Zareba, 1991]. De nos jours, l'enregistreur Holter se présente sous la forme d'un petit boîtier auquel sont reliées entre cinq et sept électrodes (Figure 11), qui contient une mémoire interne permettant d'enregistrer 2 ou 3 dérivations (2 frontales et 1 transversale) sur des périodes de 24 ou 48 heures. En pratique, le cardiologue apparaîsse un patient et initie l'enregistrement Holter. Le patient est invité à ne pas modifier ses activités et occupations habituelles. À la fin de la période d'enregistrement (généralement 24h), le patient revient chez le cardiologue qui retire le matériel et récupère l'enregistrement. L'analyse de cet enregistrement comportant plus de 150 000 battements permet de diagnostiquer une plus grande gamme de pathologies que l'ECG. De plus, la longueur de l'enregistrement rend possible une analyse des rythmes circadiens.

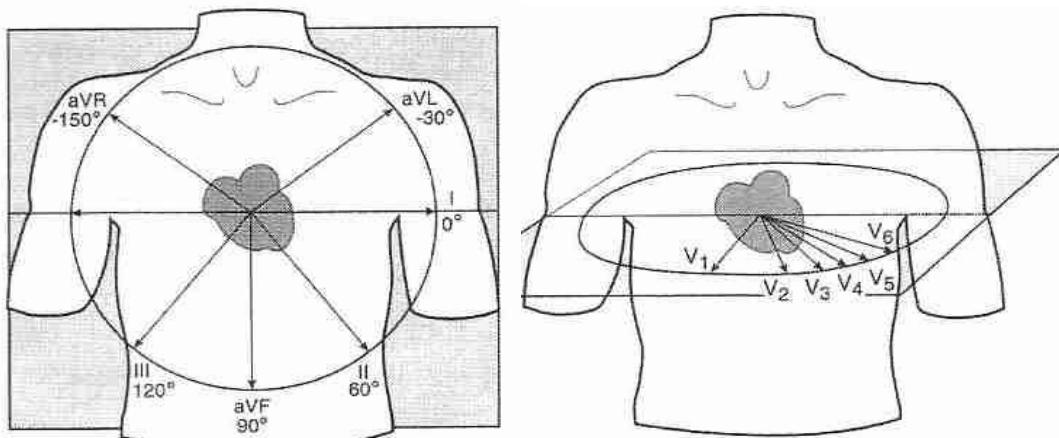


Figure 10 : 12 dérivations de l'électrocardiogramme :
6 dans le plan frontal (à gauche) et 6 dans le plan transversal (à droite)
(source : <http://www.benbest.com/health/ECG.html>)



Figure 11 : Enregistreur Holter
(sources : <http://www.sorin.com/product/spiderviewtrade>)

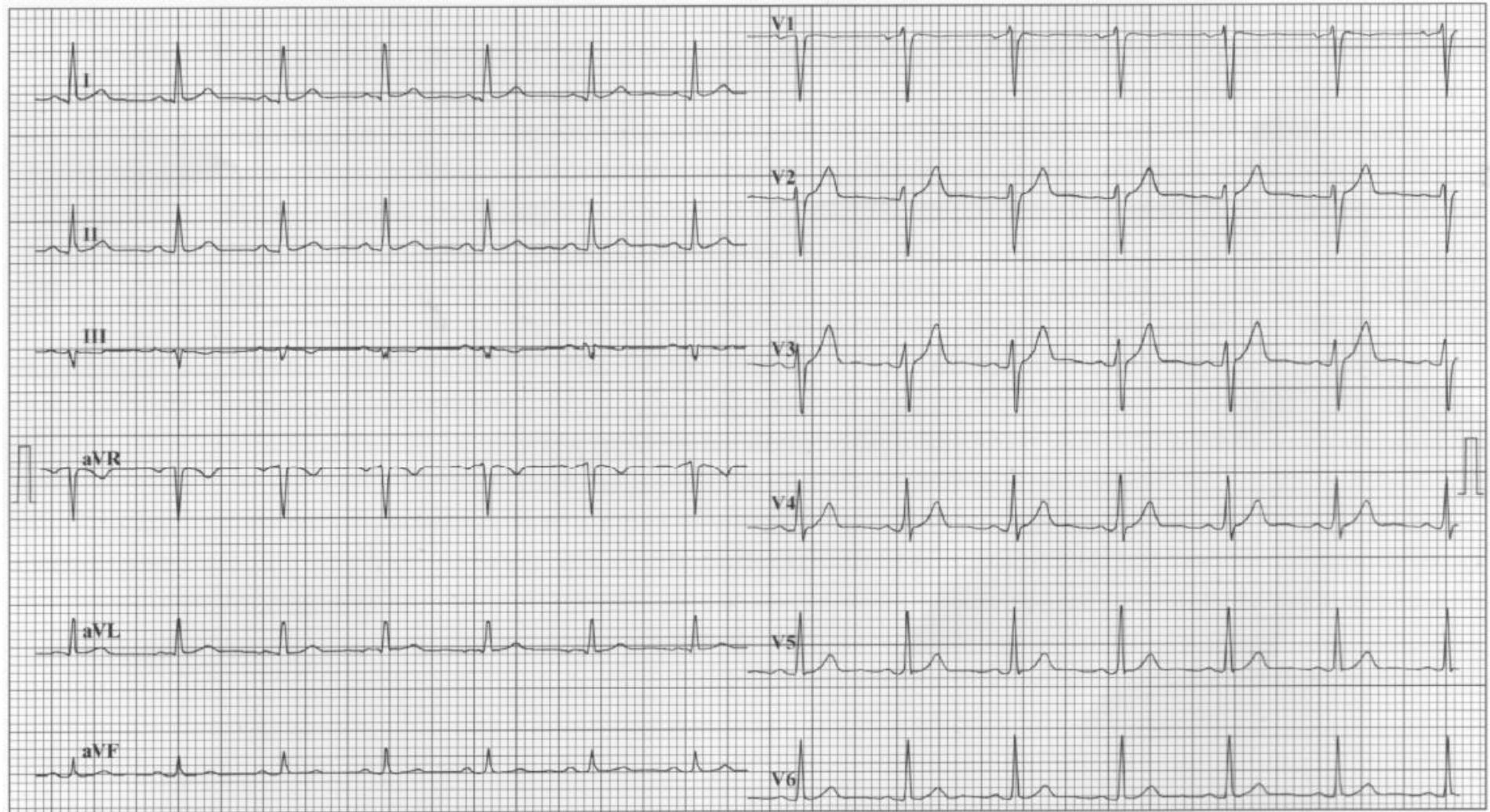


Figure 12 : Electrocardiogramme 12 dérivations :
6 dérivations dans le plan frontal : I, II, III, aVR, aVL et aVF
6 dérivations dans le plan transversal : V1 à V6

VIII Références

- [Barold, 2003] S. S. Barold, "Willem Einthoven and the birth of clinical electrocardiography a hundred years ago," *Card Electrophysiol Rev*, vol. 7, pp. 99-104, Jan 2003.
- [Dessertenne, 1966] F. Dessertenne, "Ventricular tachycardia with 2 variable opposing foci," *Arch Mal Coeur Vaiss*, vol. 59, pp. 263-72, Feb 1966.
- [Einthoven, 1895] W. Einthoven, "Ueber die Form des menschlichen Electrocardiogramms." *Arch f d Ges Physiol*, vol. 60, pp.101-123, 1895
- [Einthoven, 1906] W. Einthoven, "Le telecardiogramme." *Arch Int de Physiol*, vol. 4 pp. 132-164, 1906
- [Funada, 2008] A. Funada, K. Hayashi, H. Ino, N. Fujino, K. Uchiyama, K. Sakata, E. Masuta, Y. Sakamoto, T. Tsubokawa, M. Yamagishi, "Assessment of QT intervals and prevalence of short QT syndrome in Japan," *Clin Cardiol*, vol. 31, pp. 270-4, Jun 2008.
- [Gensini, 2004] G.F. Gensini, A.A. Conti, D. Lippi, A. Conti., "The historical bases of a super-specialty: electrocardiography," *Med Secoli*, vol. 16, pp. 595-602, 2004.
- [Goldenberg, 2008] I. Goldenberg and A.J. Moss, "Long QT syndrome," *J Am Coll Cardiol*, vol. 51, pp. 2291-300, Jun 17 2008.
- [Ikeda, 2002] T. Ikeda, et al., "T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction," *Am J Cardiol*, vol. 89, pp. 79-82, Jan 1 2002.
- [Luo, 2004] S. Luo, K. Michler, P. Johnston, P.W. Macfarlane, "A comparison of commonly used QT correction formulae: the effect of heart rate on the QTc of normal ECGs," *Journal of electrocardiology*, vol. 37 Suppl, pp. 81-90, 2004.
- [Sykes, 1987] A.H. Sykes, "A D Waller and the electrocardiogram, 1887," *Br Med J*, vol. 294, pp. 1396-8, May 30 1987.
- [Zareba, 1991] W. Zareba, "Norman J. Holter—"father" of ambulatory ECG monitoring," *Kardiologia polska*, vol. 35, pp. 368-70, 1991.

Chapitre 2 Arythmies ventriculaires

A l'état normal, le rythme cardiaque est régulier mais non constant. Le cœur se contracte à une fréquence comprise entre 60 et 100 BPM durant la journée et entre 40 et 80 BPM durant la nuit. Le rythme cardiaque s'accélère naturellement en réponse à un effort physique, un état de stress, etc. et ralentit pendant les phases de sommeil. C'est le Système Nerveux Autonome (SNA) qui influe sur l'automatisme cardiaque par l'intermédiaire des systèmes nerveux : le système nerveux sympathique, pour accélérer le rythme cardiaque en accroissant l'excitabilité des cellules myocardiques et le système nerveux parasympathique, pour décélérer le rythme cardiaque en réduisant l'excitabilité des cellules myocardiques.

Certaines anomalies peuvent affecter la fréquence, l'intensité et la régularité du rythme cardiaque. Ces troubles, appelés arythmies, peuvent, par exemple, se manifester par un rythme cardiaque au repos en deçà de 60 BPM (la bradycardie) ou, au contraire, par un rythme cardiaque anormalement élevé, supérieur à 100 BPM (la tachycardie). Ces arythmies sont qualifiées de ventriculaires ou supra-ventriculaires, selon qu'elles prennent naissance dans les ventricules ou dans la partie supérieure du cœur (oreillettes et nœud A-V).

I Causes physiologiques de la mort subite

La mort subite d'origine cardiaque est cliniquement définie par un décès inattendu d'origine cardiaque survenant dans un temps très court, généralement moins d'une heure, après l'apparition des premiers symptômes [Zipes, 1998]. Les causes principales de mort subite sont la tachycardie et la fibrillation ventriculaires qui, à elles seules, engendrent 85% des cas [Spector, 2005]. Ces deux arythmies ventriculaires provoquent l'incapacité du cœur à pomper et propulser efficacement le sang, induisant l'arrêt de la circulation sanguine vers l'ensemble des organes dont le cerveau et entraînant la perte de conscience puis la mort du patient si aucune thérapie n'est immédiatement délivrée.

a Tachycardie ventriculaire

La Tachycardie Ventriculaire (TV), qui se définit comme une série d'au moins 3 extrasystoles ventriculaires survenant à un rythme régulier compris entre 100 et 250 BPM, est une tachycardie prenant naissance en dessous de la bifurcation du faisceau de His. Dans 90% des cas, la TV survient chez des patients atteints de cardiopathies organiques sévères telles que l'infarctus

du myocarde⁷ ou les cardiomyopathies dilatées⁸ et est associée à un risque de mort subite de 62% [Euro-Pharmat, 2011]. Plus rarement, la TV peut survenir sur cœur sain, de manière idiopathique.

Trois mécanismes fondamentaux peuvent être à l'origine d'une TV : la réentrée, l'activité déclenchée ou un foyer automatique.

La réentrée est le mécanisme mis en jeu lorsqu'une impulsion électrique se propage à nouveau à travers un tissu qu'elle a déjà activé mais qui a récupéré son excitabilité. En effet, comme nous l'avons vu dans le chapitre 1.III, toute dépolarisation d'une cellule est suivie d'une période réfractaire, période durant laquelle la cellule se repolarise et ne peut donc pas être retraversée par l'influx électrique. Cette propriété a pour effet d'imposer un unique sens de conduction à l'influx électrique. La tachycardie par réentrée se produit lorsque le front de l'impulsion circule, via deux voies de conduction, autour d'un obstacle anatomique ou structurel (nœud A-V ou zone ischémique) ou d'une zone fonctionnellement inexcitable. La réentrée sur cicatrice est caractérisée par une zone de conduction lente, le plus souvent à la jonction entre le tissu nécrosé et le tissu sain. La stimulation primaire, ayant souvent pour origine une extrasystole ventriculaire, chemine à vitesse normale dans l'une des deux voies de conduction, mais est ralentie dans l'autre par une zone à période réfractaire prolongée (Figure 13). Néanmoins, lorsque l'impulsion primaire, ayant contourné l'obstacle, revient de manière rétrograde dans la seconde voie de conduction, la période réfractaire des cellules de cette zone est achevée et ces cellules sont à nouveau excitables. Par conséquent, la voie primaire est, elle aussi, ré-excitée de manière prématuée et le processus s'auto-entretient induisant le maintien de la tachyarythmie. Ce phénomène de réentrée est le plus fréquemment rencontré [Stevenson, 1993] et donne lieu à des tachycardies ventriculaires monomorphes (Figure 14).

⁷ L'infarctus du myocarde, souvent appelé « infarctus » ou « crise cardiaque », se produit lorsqu'une ou plusieurs artères coronaires se bouchent, empêchant ainsi l'irrigation et l'oxygénation des cellules cardiaques et provoquant leur nécrose. La zone « infarcie » est alors incapable de se contracter correctement.

⁸ Une cardiomyopathie dilatée est une forme de cardiomyopathie dans laquelle les cavités cardiaques (plus principalement les ventricules) sont dilatées. De ce fait, la capacité du cœur à assurer une circulation sanguine correcte est affectée, conduisant ainsi à l'insuffisance cardiaque.

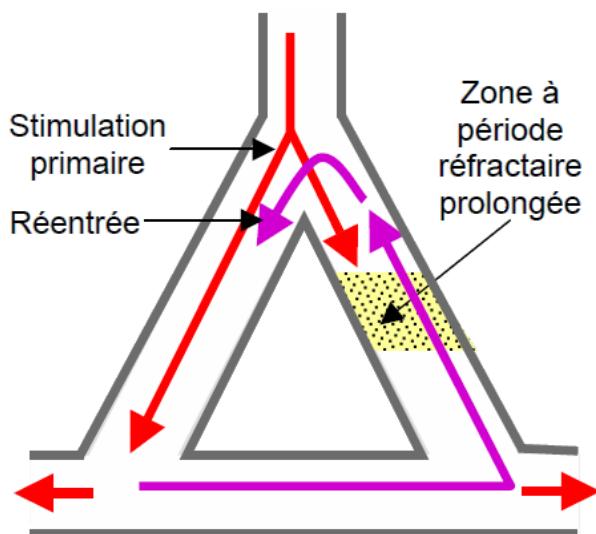


Figure 13 : Tachycardie par réentrée
 (source : <http://www.precisdanesthesiecardiaque.ch/chapitre20/Images/Figure20-%205.pdf>)

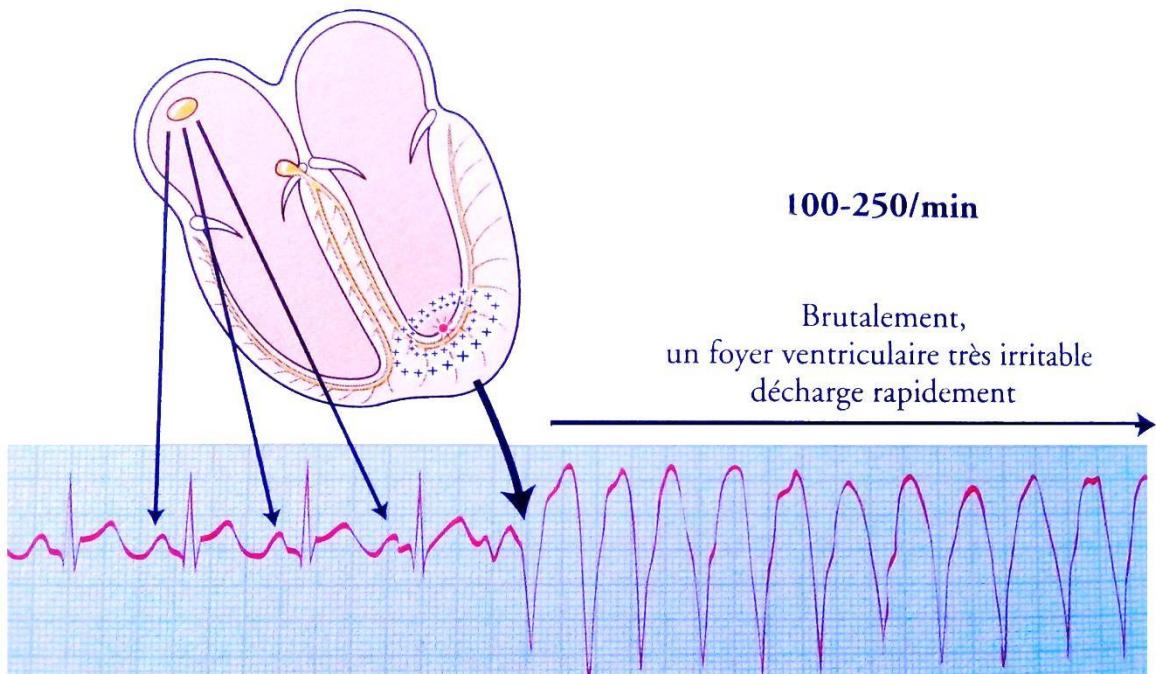


Figure 14 : Tachycardie ventriculaire monomorphe
 (Source : [Dubin, 2009])

L'activité déclenchée correspond à la survenue d'une ou de plusieurs oscillations du potentiel de la membrane des cellules cardiaques responsables de post-dépolarisations précoces ou tardives. Les post-dépolarisations précoces, souvent observées dans les tissus myocardiques altérés ou lésionnels, surviennent alors que la repolarisation de la cellule est incomplète, durant les phases 2 ou 3 du potentiel d'action cellulaire (Figure 6). Les post-dépolarisations tardives, habituellement observées lors de surcharge calcique intracellulaire, ne surviennent qu'après la repolarisation de la cellule. Les post-dépolarisations précoces sont favorisées par le ralentissement

de la fréquence cardiaque alors que les post-dépolarisations tardives sont favorisées par la tachycardie sinusale. De ce fait, l'action du système nerveux autonome (SNA) joue un rôle important dans l'apparition de ce phénomène.

Le foyer automatique est une autre source de tachycardie ventriculaire. L'automatisme est la propriété normale des cellules cardiaques spécialisées qui leur permet de générer un potentiel d'action. La fréquence d'émission des potentiels d'action est influencée par le système nerveux qui module l'excitabilité des cellules via la stimulation adrénnergique. En cas d'ischémie ou plus généralement d'altération pathologique des cellules myocardiques, le potentiel de repos des cellules myocardiques est diminué. De plus, la stimulation adrénnergique initiée par le SNA augmente la pente de dépolarisation diastolique lente, ce qui accroît l'excitabilité des cellules myocardiques. Ceci favorise la survenue d'arythmies ventriculaires (Figure 14).

La gravité de la tachycardie ventriculaire réside en sa fréquente mauvaise tolérance hémodynamique, c'est-à-dire en la dégradation de la circulation sanguine, et en sa faculté à dégénérer en fibrillation ventriculaire.

b Fibrillation ventriculaire

La Fibrillation Ventriculaire (FV) est un grave trouble du rythme cardiaque qui entraîne rapidement un arrêt cardiaque puis la mort. En effet, lors de la fibrillation ventriculaire, l'activité électrique cardiaque est anarchique (Figure 15) ; la fréquence des contractions ventriculaires peut atteindre les 300 BPM, ce qui paralyse l'activité de pompe du cœur. Les organes ne sont alors plus irrigués et la perte de connaissance, l'arrêt des fonctions respiratoires et le décès du patient surviennent. Dans ces conditions, seul un choc électrique de défibrillation permet la restauration d'un rythme sinusal grâce à une resynchronisation de la dépolarisation des cellules du myocarde.

Le déclenchement des fibrillations ventriculaires n'est pas encore clairement connu. Une extrasystole ventriculaire, survenant durant la repolarisation ventriculaire (phénomène connu sous le nom « R sur T »), peut engendrer une fibrillation ventriculaire (Figure 16). De manière analogue au déclenchement des tachycardies ventriculaires, le phénomène de réentrée peut engendrer une FV. L'implication du système de Purkinje dans le déclenchement de ce type de FV chez les patients ischémiques a été mise en évidence par [Janse, 1986].



Fibrillation ventriculaire

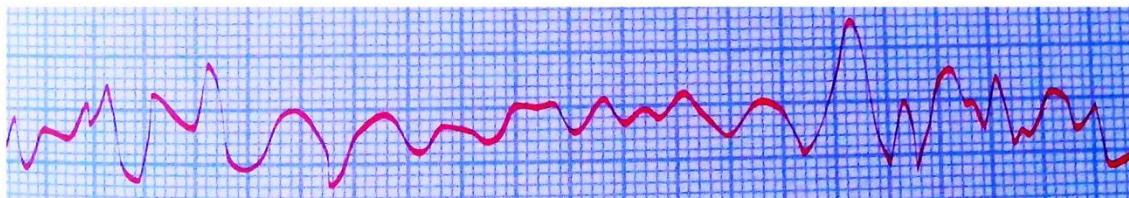


Figure 15 : Fibrillation ventriculaire
(source : [Dubin, 2009])

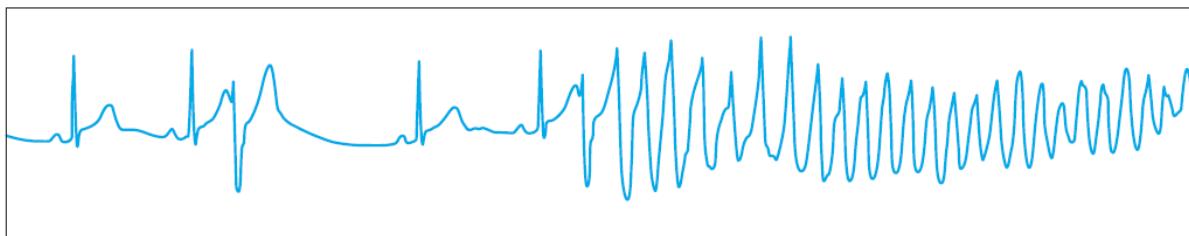


Figure 16 : Fibrillation ventriculaire déclenchée par le phénomène « R sur T »
(source : [Hocini, 2005])

Le maintien des fibrillations ventriculaires a, quant à lui, été identifié comme résultant de différentes formes de réentrée fonctionnelle (ou « rotors ») non stable se déplaçant dans le myocarde (une activité électrique soutenue tournant autour d'un obstacle fonctionnel) [Jalife, 2000 ; Chen, 2000 ; Gray, 1995].

II Triangle de Coumel

La survenue d'une tachyarythmie ventriculaire est liée aux interactions entre différents facteurs arythmogènes que [Coumel, 1987] a schématisé sous la forme d'un triangle dont chaque sommet représente l'un de ses facteurs : le substrat, le Système Nerveux Autonome (SNA) et le facteur déclencheur (trigger) (Figure 17).

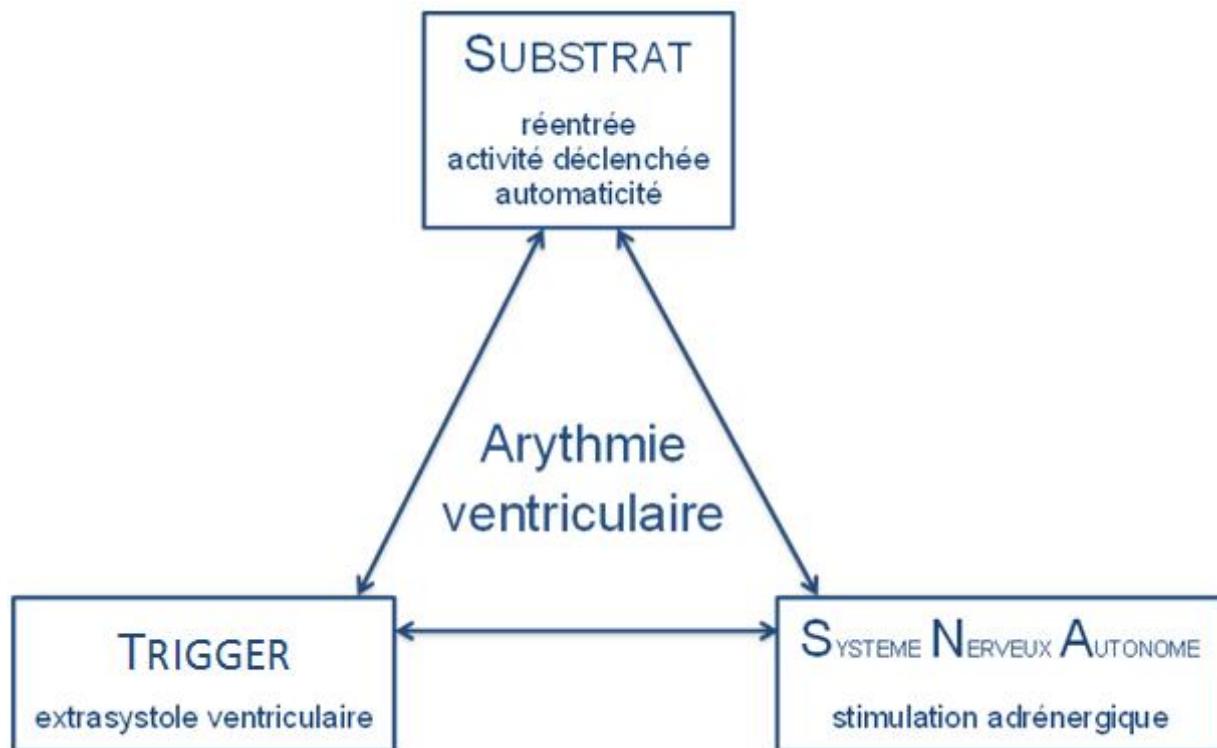


Figure 17 : Triangle de Coumel schématisant les interactions entre les 3 facteurs arythmogènes nécessaires au déclenchement d'une arythmie ventriculaire

Le substrat est le support anatomique et électrophysiologique permettant l'entretien de l'arythmie. Ce support peut prendre la forme d'une cicatrice d'infarctus, d'une zone ischémique (séquelle de nécrose) ou encore d'une cardiomyopathie structurelle ou fonctionnelle. Le substrat arythmogène le plus fréquemment rencontré chez les patients sujets de mort subite (plus de 80% des cas) est une séquelle d'infarctus du myocarde ayant facilité les tachyarythmies par réentrée [Zipes, 1998]. De plus, les patients ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche⁹ réduite, inférieure à 30-35%, qu'elle soit d'origine ischémique (due à un infarctus du myocarde, par exemple) ou non (due à une cardiomyopathie dilatée, par exemple), ont été identifiés comme ayant un risque de mort subite accru [Solomon, 2005].

Le facteur déclencheur (trigger) est l'élément susceptible de déclencher la tachyarythmie par activation du substrat pathologique ; le plus souvent, c'est la survenue d'une ou plusieurs extrasystoles ventriculaires.

Le Système Nerveux Autonome est susceptible d'agir sur les propriétés des deux premiers facteurs. L'implication du SNA dans la genèse d'une tachyarythmie ventriculaire se

⁹ La Fraction d'Ejection Ventriculaire Gauche (FEVG) correspond à la proportion de sang éjectée du cœur à chaque battement. Une FEVG normale est supérieure ou égale à 55%

manifeste via la stimulation adrénnergique. L'excitation du système sympathique permet d'accroître la sensibilité du substrat arythmogène et d'accroître la conductivité des tissus facilitant ainsi le déclenchement de l'arythmie.

III Traitements préventifs et curatifs des arythmies provoquant la mort subite

Il existe deux types de traitement des troubles rythmiques, ceux qui ont pour but de prévenir la survenue d'une tachycardie : les traitements préventifs, et ceux dont le but est de stopper une arythmie au plus tôt dans son évolution : les traitements curatifs.

a Traitements préventifs : antiarythmiques

Le principal traitement préventif des arythmies, au-delà du changement des habitudes de vie tels que l'abandon du tabac, la limitation de la consommation d'alcool, de caféine, la réduction du stress, la perte de poids et l'augmentation du niveau d'activité physique, réside en l'administration de médicaments destinés à prévenir la survenue d'une tachyarythmie (antiarythmiques). Ils sont capables de réduire les risques de récidives de TV de 75% [Tung, 2010]. Ils agissent sur les propriétés électrophysiologiques des cellules cardiaques, soit directement en inhibant les canaux sodiques ou calciques, ce qui modifie la repolarisation, soit indirectement, par l'intermédiaire du SNA. Il existe quatre grandes classes d'antiarythmiques [Lechat, 2006] :

Classe I: les antiarythmiques de classe I inhibent les canaux sodiques rapides, ce qui prolonge la phase 0 du potentiel d'action et ralentit ainsi la propagation de l'influx électrique. Ils sont surtout utilisés pour prévenir des récidives de fibrillation auriculaire et pour le traitement et la prévention des arythmies ventriculaires et supra-ventriculaires.

Classe II: les antiarythmiques de classe II sont les bêtabloquants. Ils réduisent l'automatisme sinusal par réduction de la pente de dépolarisation diastolique lente et freinent la conduction via le nœud auriculo-ventriculaire, ce qui permet de ralentir la fréquence ventriculaire au cours d'une tachyarythmie supra-ventriculaire. Ils sont surtout utilisés dans la phase post-infarctus et/ou lorsque l'arythmie est induite par l'effort.

Classe III: les antiarythmiques de classe III bloquent les canaux potassiques, allongeant ainsi la durée du potentiel d'action ; ils prolongent donc la durée de la période réfractaire. Leur

action consiste ainsi à ralentir l'automatisme sinusal et à freiner la conduction auriculo-ventriculaire. Ils sont utiles pour prévenir les phénomènes de tachycardie par réentrée.

Classe IV : les antiarythmiques de classe IV inhibent les courants calciques entrants. Ils prolongent ainsi la phase 4 du potentiel d'action, ce qui a pour effet de réduire l'automatisme sinusal. De plus, les antiarythmiques de classe IV ralentissent la phase 0 de dépolarisation, ce qui diminue la conduction sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire. Ils sont surtout utilisés pour prévenir les récidives de tachycardies jonctionnelles et ralentir la fréquence ventriculaire au cours de la fibrillation auriculaire.

Lorsque les antiarythmiques s'avèrent inefficaces, mal tolérés (troubles digestifs, cutanés ou neurologiques) ou entraînent des effets secondaires tels que des effets pro-arythmogènes (torsades de pointe), des fibroses pulmonaires, etc. [Vigreux, 1995], ou lorsque la criticité de l'arythmie l'impose, des traitements curatifs, invasifs, existent.

b Traitement curatif : ablation ou défibrillateur automatique implantable

Les deux principaux traitements curatifs des tachyarythmies sont l'ablation et la pose d'un Défibrillateur Automatique Implantable (DAI). Il n'est d'ailleurs pas rare que ces deux traitements soient combinés afin de limiter la délivrance de thérapie de la part du DAI.

L'ablation, par radiofréquence par exemple, consiste à détruire, par brûlure, les tissus cardiaques malades à l'origine du déclenchement de l'arythmie. Cette solution entraîne le plus souvent une guérison définitive ou une régression significative des symptômes de la maladie, dispensant ainsi de la prise d'antiarythmiques. Le taux de succès d'une ablation varie de 60 à 98% en fonction du trouble du rythme traité : tachycardie ventriculaire ou trouble auriculaire organisé (tachycardie ou flutter¹⁰) [Sbragia, 2011]. Cette procédure s'effectue le plus souvent sous anesthésie locale. Plusieurs cathéters sont introduits par la veine et l'artère fémorale et sont guidés jusqu'au ventricule droit ou, par franchissement rétrograde de la valve aortique ou par ponction du septum inter-auriculaire, dans l'oreillette puis le ventricule gauche. Après avoir effectué une exploration électrophysiologique¹¹ dans le but d'identifier l'origine de la TV, le

¹⁰ Le flutter est un trouble du rythme cardiaque caractérisé par des contractions coordonnées et régulières des oreillettes à la fréquence de 300/min.

¹¹ L'exploration électrophysiologique est un examen de cardiologie réalisé à l'aide de cathéters introduits dans le cœur dans le but d'étudier l'activité électrique cardiaque en contact direct avec les zones où circule normalement l'onde électrique. Il permet aussi de stimuler le myocarde en reproduisant les anomalies de rythme responsables des symptômes du patient pour en déterminer la cause et forger un diagnostic.

cathéter est positionné au contact de la zone à ablater à l'aide de la scopie¹². L'extrémité de la sonde d'ablation est alors chauffée par un courant de radiofréquence permettant la nécrose de la zone contiguë.

Lorsque l'arythmie ventriculaire ne peut être traitée efficacement par ablation ou lorsque les risques de tachycardie et de fibrillation ventriculaires sont grands, il est recommandé de recourir à l'implantation d'un DAI.

Le défibrillateur automatique implantable (Figure 18) est un appareil destiné à traiter les troubles graves du rythme cardiaque ventriculaire, potentiellement mortels, comme la fibrillation ventriculaire. Le DAI peut être considéré comme étant un stimulateur cardiaque (ou pacemaker) amélioré. Le pacemaker est un appareil implantable permettant de traiter les bradycardies en se substituant au nœud sinusal défaillant ou en stimulant directement les ventricules en cas de bloc de conduction¹³. Le DAI, en plus de son action de pacemaker, a la capacité de traiter les tachyarythmies ventriculaires. Le défibrillateur surveille en continu le rythme cardiaque du patient et détecte automatiquement les arythmies. Lorsque le défibrillateur détecte une bradycardie, l'action de stimulation est activée ; lorsque le défibrillateur détecte une tachycardie ventriculaire, une série de stimulations de haute fréquence et de faible énergie, appelée ATP (*Anti-Tachycardia Pacing*) est délivrée. Cette thérapie est indolore et efficace sur les tachycardies ventriculaires mais inefficace sur la fibrillation ventriculaire. Dans ce cas, c'est un choc à haute énergie (jusqu'à 42 joules), délivré par le défibrillateur, qui permet de restaurer le rythme normal.



Figure 18 : Défibrillateur Automatique Implantable Paradym
dimensions : 69.5 x 73.4 x 11 mm, 39 cm³ et 95 g.
 (source : <http://www.sorin.com/crm/international/9/category/92/174>)

¹² La scopie ou radioscopie est l'examen radiologique au cours duquel une image obtenue par des rayons X est projetée puis observée sur un écran fluorescent.

¹³ Un bloc de conduction est un dysfonctionnement de l'activité électrique du cœur, qui se traduit par un ralentissement des battements ou un manque de coordination du rythme.

Généralement implanté sous anesthésie locale, au niveau de la zone pectorale gauche, le DAI peut être connecté à une, deux, voire trois sondes endocavitaires. Ces sondes (fils conducteurs gainés) sont, d'une part, connectées au défibrillateur et, d'autre part, fixées à une paroi cardiaque. Dans le cas d'un défibrillateur simple chambre, une sonde unique est fixée à l'endocarde ventriculaire droit. Pour un défibrillateur double chambre, une seconde sonde est placée dans l'oreillette droite, augmentant ainsi les possibilités de détection et de traitement des arythmies cardiaques. Enfin, dans le cas des défibrillateurs triple chambres, une troisième sonde est placée dans le sinus coronaire¹⁴, en contact avec le ventricule gauche (Figure 19). Cette troisième sonde est utilisée dans le traitement de certains types d'insuffisance cardiaque et permet de resynchroniser la contraction des deux ventricules.

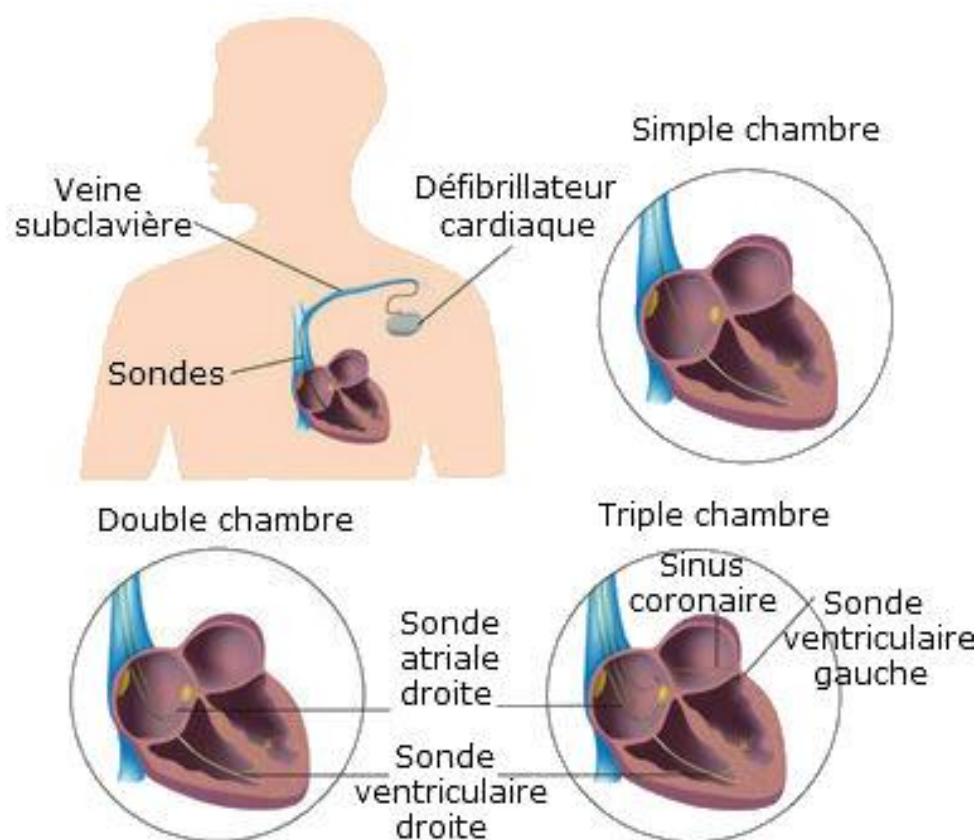


Figure 19 : Positionnement des différentes sondes d'un défibrillateur cardiaque
(source : <http://m.eet.com/media/1176975/detecting-and-distinguishing-cardiac-pacing-artifacts-sb-3.jpg>)

Ces différentes sondes recueillent le signal électrique cardiaque spontané dans la cavité où elles sont implantées et le transmettent au défibrillateur qui les traite. En cas de bradycardie ou de

¹⁴ Le sinus coronaire est une veine cardiaque, située dans le sillon auriculo-ventriculaire, qui débouche dans l'oreillette droite, entre l'orifice de la valve tricuspidale et l'orifice de la veine cave inférieure.

tachycardie, ces sondes délivrent une stimulation électrique via leurs deux électrodes : le « tip » ou électrode distale et le « ring » ou électrode proximale (Figure 20). La sonde placée dans le ventricule droit est particulière. C'est une sonde de défibrillation ; elle est plus épaisse qu'une sonde de stimulation et comporte des électrodes supplémentaires, appelées « coils » de défibrillation, qui se présentent sous la forme d'une tresse métallique recouvrant la sonde sur plusieurs centimètres et permettant le transfert de forte charge utilisée pour délivrer les chocs de défibrillation (Figure 20). Ainsi, en cas de fibrillation ventriculaire ou de tachycardie ventriculaire résistante aux ATP, le(s) choc(s) électrique(s) nécessaire(s) au retour à un rythme sinusal normal est(sont) toujours délivré(s) dans le ventricule droit. Cependant, la sonde de défibrillation peut posséder un second coil de défibrillation, placé près de la veine cave supérieure, afin d'optimiser le choc de défibrillation en élargissant la zone de défibrillation (Figure 20).

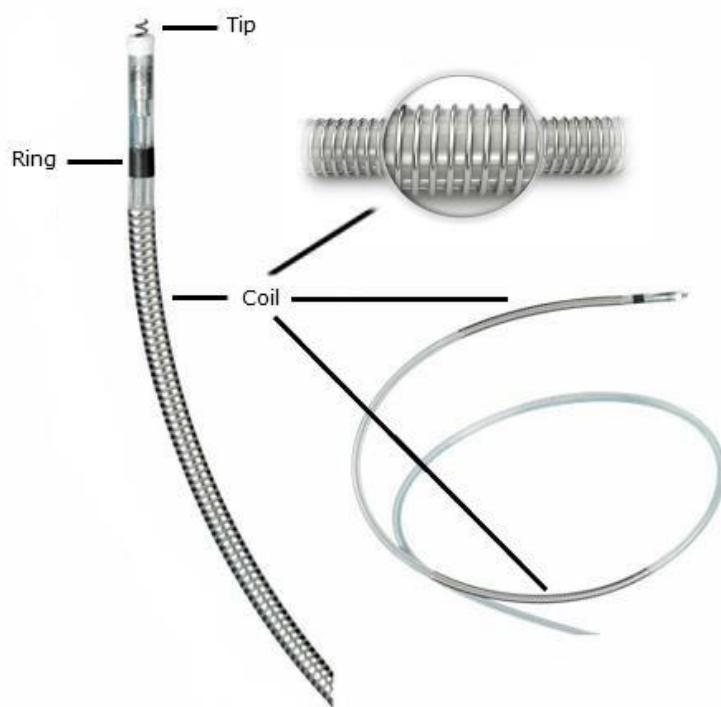


Figure 20 : Sonde de défibrillation

(source : <http://www.dicardiology.com/article/sorin-group-announces-fda-approval-launch-implantable-heart-device-leads>)

IV Références

- [Chen, 2000] PS. Chen, "Electrode mapping of ventricular fibrillation". In: DP. Zipes, J. Jalife, eds. *Cardiac electrophysiology: from cell to bedside*. Philadelphia : W.B. Saunders, 2000.
- [Coulombe, 1987] P. Coulombe, "The management of clinical arrhythmias. An overview on invasive versus non-invasive electrophysiology," *European heart journal*, vol. 8, pp. 92-9, 1987.
- [Dubin, 2009] D. Dubin, "Lecture accélérée de l'ECG", p. 135, Paris : MALOINE ; 2009
- [Euro-Pharmat, 2011] Euro-Pharmat, (page consultée le 19/07/13). "Tachycardie Ventriculaire – Euro-Pharmat", [en ligne].
www.euro-pharmat.com/documents/2atelier5tachycardieventriculaire.pdf
- [Gray, 1995] R.A. Gray, J. Jalife, A.V. Panfilov, W.T. Baxter, C. Cabo, J.M. Davidenko, A.M. Pertsov, "Mechanisms of cardiac fibrillation." *Science*, vol. 270, pp. 1222-3, 1995
- [Hocini, 2005] M. Hocini, P. Jais, F. Sacher, S. Garrigue, J. Clémenty, M. Haissaguerre, "Cartographie et traitement curatif des fibrillations ventriculaires," *MT Cardio*, vol. 1, pp.47-56, 2005
- [Jalife, 2000] J. Jalife, "Ventricular fibrillation: mechanisms of initiation and maintenance." *Annu Rev Physiol*, vol. 62, pp. 25-50, 2000.
- [Janse, 1986] M.J. Janse, A.G. Kleber, A. Capucci, R. Coronel, F. Wilms-Schopman, "Electrophysiological basis for arrhythmias caused by acute ischemia. Role of the subendocardium." *J Mol Cell Cardiol*, vol. 18, pp. 339-55, 1986.
- [Lechat, 2006] P. Lechat, (page consultée le 23/07/13). " Pharmacologie", dernière mise à jour 18/10/06 [en ligne]. <http://www.chups.jussieu.fr/polys/pharmacopedia/>
- [Sbragia, 2011] P. Sbragia, (page consultée le 22/07/13). "Présentation de l'ablation par courant de radiofréquence", dernière mise à jour 13/11/11 [en ligne].
<http://www.drpascalsbragia.fr/ablation-par-radiofrequenc.html>
- [Solomon, 2005] S.D. Solomon, N. Anavekar, H. Skali, J.J. McMurray, K. Swedberg, S. Yusuf, C.B. Granger, E.L. Michelson, D. Wang, S. Pocock, M.A. Pfeffer, Candesartan in Heart Failure Reduction in Mortality (CHARM) Investigators, "Influence of ejection fraction on cardiovascular outcomes in a broad spectrum of heart failure patients," *Circulation*, vol. 112, pp. 3738-44, Dec 13 2005.
- [Spector, 2005] P.S. Spector, "Diagnosis and management of sudden cardiac death," *Heart* (British Cardiac Society), vol. 91, pp. 408-13, Mar 2005.
- [Stevenson, 1993] W.G. Stevenson, H. Khan, P. Sager, L.A. Saxon, H.R. Middlekauff, P.D. Natterson, I. Wiener, "Identification of reentry circuit sites during catheter mapping and radiofrequency ablation of ventricular tachycardia late after myocardial infarction." *Circulation*, vol. 88, pp. 1647-70, 1993.

- [Tung, 2010] R. Tung, N.G. Boyle, K. Shivkumar, "Catheter ablation of ventricular tachycardia," *Circulation*, vol. 122, pp. e389-91, Jul 20 2010.
- [Vigreux, 1995] P. Vigreux, J.P. Lemozit, M. Delay, P. Bernadet, J.L. Montastruc, "Antiarrhythmic drug-induced side effects: a prospective survey of 300 patients," *Therapie*, vol. 50, pp. 413-8, 1995.
- [Zipes, 1998] D.P. Zipes, H.J. Wellens, "Sudden cardiac death." *Circulation*, vol. 98(21), pp. 2334-51, 1998.

Chapitre 3 Patients à risque de mort subite

Le défibrillateur automatique implantable est l'un des traitements les plus efficaces en matière de prévention de la mort subite ; cependant son implantation présente des risques per- et postopératoires, a des répercussions sur le mode de vie du patient et entraîne des coûts importants pour le système de santé publique. Ainsi, la sélection du type de patients pouvant bénéficier de l'implantation d'un DAI, objet du présent travail, est nécessaire.

I Population recommandée pour l'implantation d'un DAI

L'analyse de la répartition des cas de mort subite en fonction du statut pathologique des patients permet de constater que le risque de récidive d'arrêt cardiaque qu'encourent les patients ayant survécu à un arrêt cardiaque préalable, ou un équivalent moindre tel qu'une TV mal tolérée, est très important (Figure 21, E-F). Ainsi, bien que les morts subites survenant chez ce type de patients ne représentent qu'une faible part de l'ensemble des cas, différentes études ont été menées sur cette population afin d'évaluer les bénéfices en terme de survie que pourrait leur apporter l'implantation d'un DAI.

Les premières études à répartition aléatoire (ou études randomisées) comparant le DAI au traitement antiarythmiques dans le cadre de la prévention secondaire¹⁵ ont permis d'établir une nette réduction de la mortalité chez les patients porteurs d'un DAI par rapport aux patients traités à l'aide d'antiarythmiques. Par exemple, l'étude [AVID, 1997], portant sur 1 016 patients ayant survécu à un ou plusieurs épisodes de tachycardie ou fibrillation ventriculaires, a démontré une réduction de la mortalité de 29% chez les patients porteurs d'un DAI par rapport aux patients suivant un traitement à base d'antiarythmiques ; l'étude CIDS [Connolly, 2000], portant sur 659 patients ayant un antécédent d'arrêt cardiaque ou de TV a pu mettre en évidence une réduction de la mortalité de 20% chez les patients implantés et l'étude CASH [Kuck, 2000], qui incluait 288 patients présentant un antécédent d'arrêt cardiaque, a montré une réduction de 23% de la mortalité dans le groupe des patients porteurs d'un DAI par rapport à ceux suivant un traitement antiarythmique.

¹⁵ La prévention secondaire est le traitement des patients ayant un antécédent d'arythmie ventriculaire grave tel qu'un arrêt cardiaque ou une TV mal tolérée.

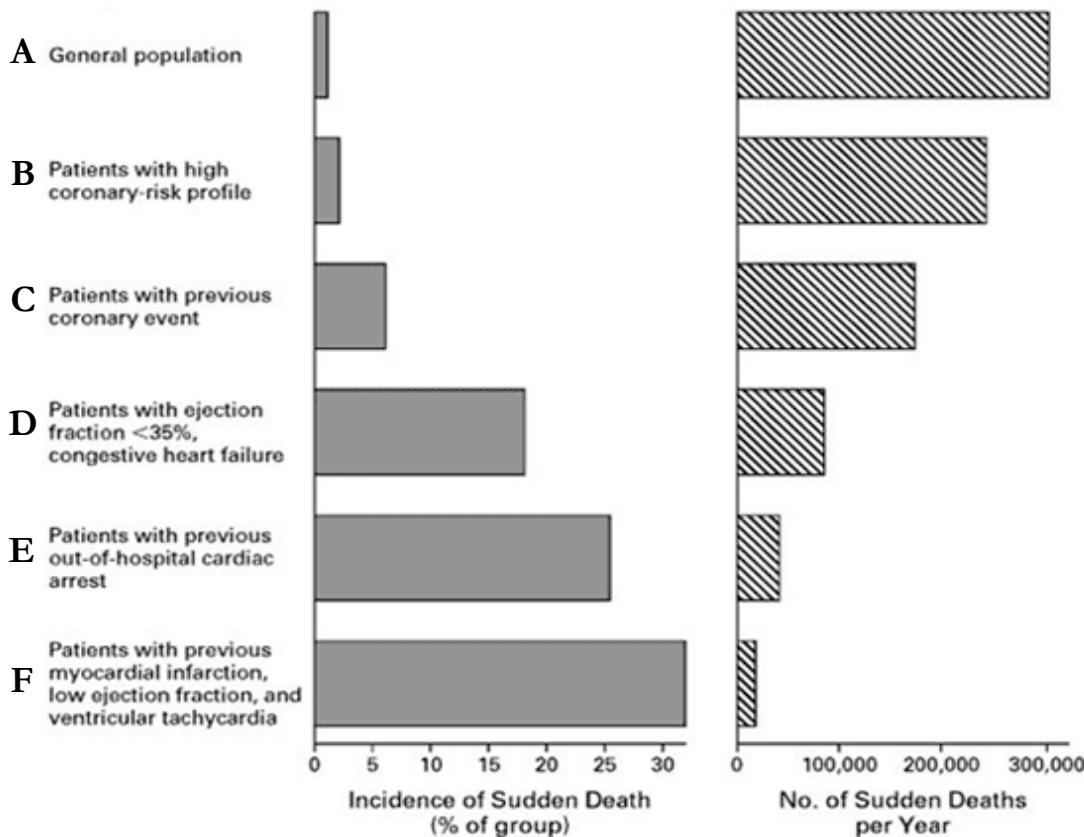


Figure 21 : Fréquence des cas de mort subite en fonction de la population (à gauche) et distribution des cas de mort subite en fonction de la population (à droite), par an, aux États-Unis.
 (source : [Huikuri, 2001])

Les recommandations internationales concernant l'implantation d'un DAI en prévention secondaire reposent essentiellement sur ces trois études. Ainsi, une implantation en prévention secondaire [Lacotte, 2007] est recommandée pour les patients ayant au moins l'un des critères suivants :

- antécédent d'arrêt cardiaque par FV ou TV, sans cause aiguë ou réversible
- TV spontanée, soutenue et symptomatique en présence d'une cardiopathie (ou pathologie cardiaque)
- TV spontanée, soutenue et mal tolérée, en l'absence d'anomalie cardiaque, pour laquelle un traitement médical ou une ablation ne peuvent être réalisés ou ont échoué
- syncopes inexplicées avec TV soutenue ou FV déclenchable, en présence d'une cardiopathie

De plus, dans le but de limiter les décès par mort subite dans la population générale, une implantation prophylactique, ou en prévention primaire¹⁶, d'un DAI a été étudiée sur les patients chez lesquels le risque de mort subite est relativement élevée : les patients ayant un antécédent d'infarctus du myocarde ou d'insuffisance cardiaque et les patients ayant une FEVG inférieure à 35% (Figure 21, C-D).

a Patients avec antécédent d'infarctus du myocarde

L'étude **MADIT**¹⁷ [Moss, 1996] a été la première à comparer les bénéfices de l'implantation prophylactique d'un DAI par rapport au traitement médicamenteux conventionnel à base d'antiarythmiques, chez des patients à haut risque de mort subite (antécédent d'infarctus du myocarde et de tachycardies ventriculaires non soutenues¹⁸ asymptomatiques, fraction d'éjection inférieure à 35% et tachycardies ventriculaires induites par exploration électrophysiologique). Le taux de mortalité, à 2 ans, était de 16% chez les patients implantés d'un DAI et de 39% chez les patients sous traitement médicamenteux, soit une réduction du risque de mortalité de 54% (Figure 22). Cependant, le nombre de patients inclus dans cette étude étant faible, (196 patients au total, dont 95 DAI), une deuxième étude a été menée.

L'étude **MADIT II** [Moss, 2002], a porté sur la population des patients ayant un antécédent d'infarctus vieux d'au moins un mois, avec une FEVG inférieure à 30%. Elle portait sur une population de 1 232 patients, répartis aléatoirement, avec un rapport 3 pour 2, entre les groupes DAI et traitement conventionnel. Les résultats de l'étude MADIT ont été corroborés par les conclusions de MADIT II puisqu'une réduction de 31% des risques de mortalité a été observée chez les patients porteurs d'un DAI par rapport au traitement conventionnel (Figure 22).

Ainsi, les résultats de MADIT II démontrent que le DAI est indiqué pour prévenir la mortalité globale chez les patients ayant des antécédents d'infarctus du myocarde et dont la FEVG est inférieure à 30%.

¹⁶ La prévention primaire est le traitement des patients n'ayant subi aucune arythmie ventriculaire grave mais ayant des facteurs de risque d'arythmies ventriculaires malignes.

¹⁷ MADIT : Multicenter Automated Defibrillator Implantation Trial

¹⁸ Une tachycardie ventriculaire est qualifiée de « non soutenue » lorsqu'elle ne dure pas plus de trente secondes.

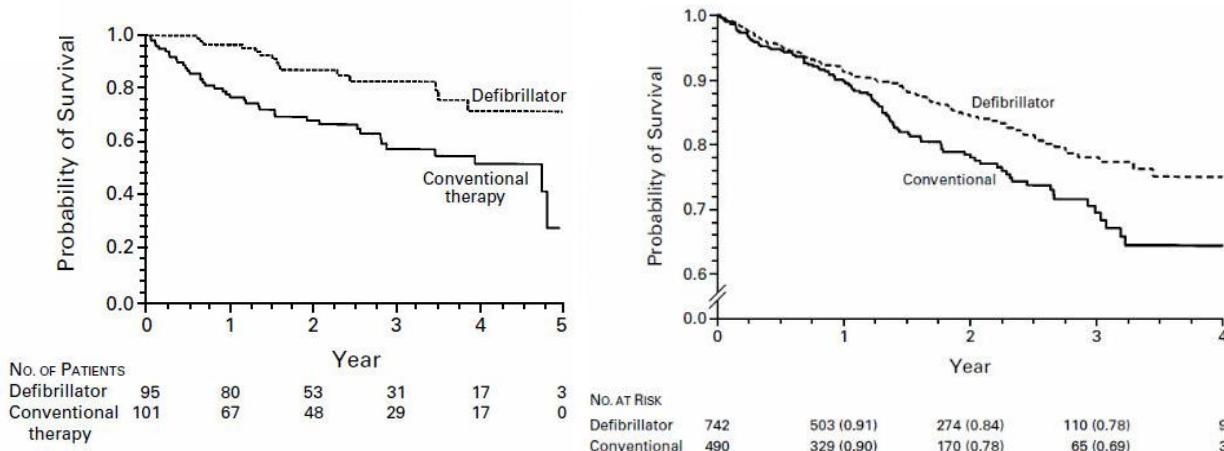


Figure 22 : Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction du traitement dans l'étude MADIT (à gauche) et MADIT II (à droite)
 (source : [Moss, 1996] et [Moss, 2002])

b Patients souffrant d'insuffisance cardiaque

Le terme « insuffisance cardiaque » désigne l'incapacité du myocarde à assurer un débit cardiaque suffisant pour couvrir les besoins de l'organisme. Cette défaillance peut être due à une anomalie de la contraction myocardique ventriculaire (dysfonction systolique) ou du remplissage (dysfonction diastolique), voire aux deux mécanismes.

L'étude **SCD-HeFT¹⁹** [Bardy, 2005] a comparé les taux de survie (1) des patients sous traitement médicamenteux conventionnel, (2) des patients ayant, en plus du traitement conventionnel, un traitement par amiodarone (antiarythmique de classe III) et enfin (3) des patients équipés d'un DAI. Cette étude portait sur des patients souffrant d'insuffisance cardiaque bénigne ou modérée, et ayant une fraction d'éjection ventriculaire gauche inférieure ou égale à 35% (la FEVG moyenne était de 25%). Une population de 2 521 patients a été répartie de manière équilibrée entre les 3 branches de cette étude et suivie durant une période moyenne de 45,5 mois.

Les résultats de cette étude ont permis de constater que, chez les insuffisants cardiaques, la pose d'un DAI permettait de réduire significativement le taux de mortalité (Tableau 1, Figure 23). En effet, après un suivi de 45 mois, une réduction de 23% de la mortalité globale dans le groupe défibrillateur par rapport au groupe conventionnel ou au groupe amiodarone a été observée. Aucune différence significative entre les groupes conventionnels et amiodarone n'a pu être observée. De plus, en ce qui concerne les morts imputables à une tachycardie ventriculaire, les

¹⁹ SCD-HeFT : Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial

taux de mortalité étaient de 11%, 9% et 4% respectivement, ce qui correspond à une réduction des risques de décès dû à une arythmie de plus de 60% pour les patients équipés d'un défibrillateur automatique implantable.

Ainsi, l'efficacité du DAI dans la prévention de la mort subite chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque et ayant une fraction d'éjection basse a été démontrée.

Tableau 1 : Taux de mortalité à 3 et 5 ans par groupe de traitement dans l'étude SCD-HeFT

Taux de mortalité (%)	Traitement conventionnel	Amiodarone	DAI
Après 3 ans	22,3	24,0	17,1
Après 5 ans	35,8	34,1	28,9

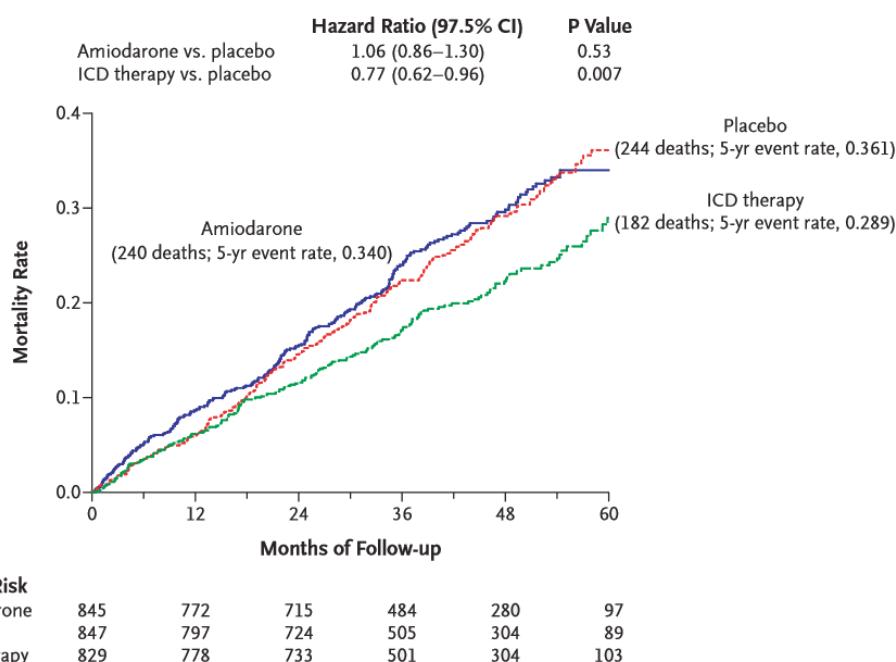


Figure 23 : Courbe de survie de Kaplan-Meier en fonction du traitement
(source : [Bardy, 2005])

Après l'étude MADIT II, et suite aux études menées sur les patients insuffisants cardiaques et plus particulièrement l'étude SCD-HeFT, les recommandations de la société internationale de cardiologie ont évolué. Ainsi, dans les dernières recommandations [Epstein, 2008], les patients pour qui est préconisée l'implantation d'un DAI en prévention primaire sont :

- Les patients avec antécédents d'infarctus du myocarde et de tachycardie ventriculaire non soutenue, dont la FEVG est inférieure à 40% et chez qui une tachycardie ventriculaire

soutenue ou une fibrillation ventriculaire peut être déclenchée lors d'exploration électrophysiologique.

- Les patients avec antécédents d'infarctus du myocarde dont la FEVG est inférieure à 30%.
- Les patients avec antécédents d'infarctus du myocarde, dont la FEVG est inférieure à 35% et souffrant d'insuffisance cardiaque faible ou modérée.
- Les patients souffrant de cardiomyopathie dilatée non ischémique et dont la FEVG est inférieure à 35%.

Cependant, malgré ces recommandations, un grand nombre d'implantations de DAI en prévention primaire semblent être prématurées, voire non nécessaires. Par exemple, dans l'étude SCD-HeFT, 81% des patients implantés n'ont pas reçu de thérapie de la part de leur défibrillateur durant les 5 ans de suivi de l'étude alors que leur fraction d'éjection ventriculaire gauche moyenne était de 23.8% ($\pm 6.9\%$), soit bien en deçà du seuil de 35% [Gehi, 2005]. Ces implantations non nécessaires exposent alors inutilement les patients à des problèmes cliniques : complications per-ou post-opératoires (hématomes, infections, rupture de sondes, etc.), difficulté d'acceptation, par le patient, des contraintes imposées par le DAI (l'usage de certains équipements tels que les plaques à induction est déconseillé, de même que l'exposition prolongée au soleil, etc.), la délivrance de chocs inappropriés, etc. Ainsi, de multiples études ont été menées dans l'optique d'identifier les descripteurs permettant de mieux cibler les populations à risque, pour ne proposer l'implantation d'un DAI qu'aux patients en ayant réellement besoin dans un délai défini.

II Stratification du risque de mort subite

Parmi les populations considérées à risque dans les recommandations décrites dans la section précédente, il existe un sous-groupe composé de patients dont l'espérance de vie est réduite. Depuis les années 80, de nombreuses études ont été menées dans l'optique d'identifier les patients à risque de mort subite. Les principaux axes d'analyse sont : l'étude des arythmies ventriculaires (extrasystoles ventriculaires et tachycardies ventriculaires non soutenues) et de leur fréquence de survenue, l'étude du système nerveux autonome (HRV et HRT) et l'étude de l'activité ventriculaire (durée du complexe QRS, longueur du segment QT et variabilité d'amplitude de l'onde T). L'état de l'art de la caractérisation du patient à haut risque est disponible en Annexe A. Ces études, portant le plus souvent sur le pouvoir prédictif de mort subite d'un unique descripteur (études univariées) ou parfois d'une combinaison linéaire de descripteurs (études multivariées), sont en règle générale concordantes. Les principaux critères de risque relevés sont : une HRV réduite, un complexe QRS prolongé, un segment QTc > 440 ms et la présence de T-Wave Alternans.

Cependant, toutes ces études menées dans le but de mieux caractériser la population à risque n'ont pas forcément permis l'optimisation des critères de sélection des patients susceptibles de profiter de l'implantation prophylactique d'un DAI, faute de robustesse des résultats obtenus, notamment. Une analyse multivariée non-linéaire des descripteurs de l'enregistrement Holter n'a pas encore été menée mais serait susceptible d'améliorer, grâce à l'apport combiné de chacun des descripteurs pertinents, la spécification du patient à risque de mort subite et, à terme, les recommandations en matière d'implantation d'un DAI en prévention primaire.

L'objectif de ce travail de recherche est de conduire cette analyse multivariée non-linéaire et de construire un classifieur permettant de détecter les patients à haut risque d'arythmies ventriculaires dans les six mois suivant l'examen Holter. En termes de performances de classification, notre but est d'atteindre une valeur prédictive négative²⁰ (NPV) supérieure à 90% et une valeur prédictive positive²¹ (PPV) supérieure à 20%. Cet objectif, en termes de PPV, peut sembler modeste mais cela équivaut à presque quadrupler les performances atteintes par les critères de sélection actuels. En effet, dans l'étude MADIT II par exemple, six mois après l'implantation, la probabilité cumulée de recevoir une thérapie appropriée de la part du DAI n'est que d'environ six pourcent [Zareba, 2005].

Dans cette étude, nous avons mis en œuvre des méthodes d'apprentissage statistique dont nous rappellerons les fondamentaux dans le chapitre suivant avant de présenter la base de données utilisée pour ces analyses.

²⁰ La valeur prédictive négative est la probabilité que la condition testée ne soit pas présente lorsque le test est négatif.

²¹ La valeur prédictive positive est la probabilité que la condition testée soit présente lorsque le test est positif.

III Références

- [Algra, 1993] A. Algra, J.G. Tijssen, J.R. Roelandt, J. Pool, J. Lubsen, "QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death," *British heart journal*, vol. 70, pp. 43-8, Jul 1993.
- [AVID, 1997] The antiarrhythmic versus implantable defibrillators [AVID] investigators, "A comparison of antiarrhythmic-drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitate from near fatal ventricular arrhythmias." *N Eng J Med*, vol. 337, pp. 1576-83, 1997.
- [Bardy, 2005] G.H. Bardy, K.L. Lee, D.B. Mark, J.E. Poole, D.L. Packer, R. Boineau, M. Domanski, C. Troutman, J. Anderson, G. Johnson, S.E. McNulty, N. Clapp-Channing, L.D. Davidson-Ray, E.S. Fraulo, D.P. Fishbein, R.M. Luceri, J.H. Ip, the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators, "Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure," *N Engl J Med*, vol. 352, pp. 225-37, 2005.
- [Barthel, 2003] P. Barthel, R. Schneider, A. Bauer, K. Ulm, C. Schmitt, A. Schömig, G. Schmidt, "Risk stratification after acute myocardial infarction by heart rate turbulence," *Circulation*, vol. 108, pp. 1221-6, 2003.
- [Bigger, 1992] J.T. Jr Bigger, J.L. Fleiss, R.C. Steinman, L.M. Rolnitzky, R.E. Kleiger, J.N. Rottman, "Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction," *Circulation*, vol. 85, pp. 164-71, 1992.
- [Bloomfield, 2004] D.M. Bloomfield, R.C. Steinman, P.B. Namerow, M. Parides, J. Davidenko, E.S. Kaufman, T. Shinn, A. Curtis, J. Fontaine, D. Holmes, A. Russo, C. Tang, J.T. Jr Bigger, "Microvolt T-wave alternans distinguishes between patients likely and patients not likely to benefit from implanted cardiac defibrillator therapy: a solution to the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT) II conundrum," *Circulation*, vol. 110, pp. 1885-9, 2004.
- [Bode-Schnurbus, 2003] L. Bode-Schnurbus, D. Böcker, M. Block, R. Gradaus, A. Heinecke, G. Breithardt, M. Borggrefe, "QRS duration: a simple marker for predicting cardiac mortality in ICD patients with heart failure," *Heart (British Cardiac Society)*, vol. 89, pp. 1157-62, 2003.
- [Connolly, 2000] S.J. Connolly, M. Gent, R.S. Roberts, P. Dorian, D. Roy, R.S. Sheldon, L.B. Mitchell, M.S. Green, G.J. Klein, B. O'Brien, "Canadian Implantable Defibrillator Study (CIDS): a randomized trial of the implantable cardioverter defibrillator against amiodarone." *Circulation*, vol. 101, pp. 1297-302, 2000.
- [Dhar, 2008] R. Dhar, A.A. Alsheikh-Ali, N.A. 3rd Estes, A.J. Moss, W. Zareba, J.P. Daubert, H. Greenberg, R.B. Case, D.M. Kent, "Association of prolonged QRS duration with ventricular tachyarrhythmias and sudden cardiac death in the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT-II)," *Heart Rhythm*, vol. 5, pp. 807-13, 2008.
- [Doval, 1996] H.C. Doval, D.R. Nul, H.O. Grancelli, S.D. Varini, S. Soifer, G. Corrado, S. Dubner, O. Scapin, S.V. Perrone, "Nonsustained ventricular tachycardia in severe heart

failure. Independent marker of increased mortality due to sudden death. GESICA-GEMA Investigators," *Circulation*, vol. 94, pp. 3198-203, 1996.

[Epstein, 2008] A.E. Epstein, J.P. DiMarco, K.A. Ellenbogen, N.A. Mark Estes III, R.A. Freedman, L.S. Gettes, A.M. Gillinov, G. Gregoratos, S.C. Hammill, D.L. Hayes, M.A. Hlatky, L.K. Newby, R.L. Page, M.H. Schoenfeld, M.J. Silka, L.W. Stevenson, M.O. Sweeney, "ACC/AHA/HRS 2008 Guidelines for Device-Based Therapy of Cardiac Rhythm Abnormalities: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the ACC/AHA/NASPE 2002 Guideline Update for Implantation of Cardiac Pacemakers and Antiarrhythmia Devices) developed in collaboration with the American Association for Thoracic Surgery and Society of Thoracic Surgeons," *J Am Coll Cardiol*, vol. 51, pp. e1-62, 2008.

[Gehi, 2005] A. Gehi, D. Haas, V. Fuster, "Primary prophylaxis with the implantable cardioverter-defibrillator: the need for improved risk stratification," *JAMA: the journal of the American Medical Association*, vol. 294, pp. 958-60, 2005.

[Ghuran, 2002] A. Ghuran, F. Reid, M.T. La Rovere, G. Schmidt, J.T. Jr Bigger, A.J. Camm, P.J. Schwartz, M. Malik, ATRAMI Investigators, "Heart rate turbulence-based predictors of fatal and nonfatal cardiac arrest (The Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction substudy)," *Am J Cardiol*, vol. 89, pp. 184-90, 2002.

[Huikuri, 2001] HV. Huikuri, A. Castellanos, R. Myerburg, "Medical Progress: Sudden death due to cardiac arrhythmias." *N Eng J Med*, vol. 345, pp. 1473-1482, 2001.

[Ikeda, 2002] T. Ikeda, H. Saito, K. Tanno, H. Shimizu, J. Watanabe, Y. Ohnishi, Y. Kasamaki, Y. Ozawa, "T-wave alternans as a predictor for sudden cardiac death after myocardial infarction," *Am J Cardiol*, vol. 89, pp. 79-82, 2002.

[Iuliano, 2002] S. Iuliano, S.G. Fisher, P.E. Karasik, R.D. Fletcher, S.N. Singh, Department of Veterans Affairs Survival Trial of Antiarrhythmic Therapy in Congestive Heart Failure, "QRS duration and mortality in patients with congestive heart failure," *Am Heart J*, vol. 143, pp. 1085-91, 2002.

[Kuck, 2000] K.H. Kuck, R. Cappato, J. Siebels, R. Rüppel, "Randomized comparison of antiarrhythmic drug therapy with implantable defibrillators in patients resuscitated from cardiac arrest: the Cardiac Arrest Study Hamburg (CASH)." *Circulation*, vol. 102, pp. 748-54, 2000.

[Lacotte, 2007] J. Lacotte, G. Duthoit, F. Hidden-Lucet, R. Frank, "Indications du défibrillateur automatique implantable en 2007." *STV*, vol. 19(8), pp.431-437, 2007.

[La Rovere, 1998] M.T. La Rovere, J.T. Jr Bigger, F.I. Marcus, A. Mortara, P.J. Schwartz, "Baroreflex sensitivity and heart-rate variability in prediction of total cardiac mortality after myocardial infarction. ATRAMI (Autonomic Tone and Reflexes After Myocardial Infarction) Investigators," *Lancet*, vol. 351, pp. 478-84, Feb 14 1998.

[La Rovere, 2003] M.T. La Rovere, G.D. Pinna, R. Maestri, A. Mortara, S. Capomolla, O. Febo, R. Ferrari, M. Franchini, M. Gnemmi, C. Opasich, P.G. Riccardi, E. Traversi, F.

Cobelli, "Short-term heart rate variability strongly predicts sudden cardiac death in chronic heart failure patients," *Circulation*, vol. 107, pp. 565-70, 2003.

[Locati, 2011] E. Locati, "Can non-invasive parameters of sympatho-vagal modulation derived from holter monitoring contribute to risk stratification for primary implantable cardiac-defibrillator implantation ?," *Europace*, vol. 13, pp. 776-779, 2011.

[Monasterio, 2012] V. Monasterio, P. Laguna, I. Cygankiewicz, R. Vázquez, A. Bayés-Genís, A.B. de Luna, J.P. Martínez, "Average T-wave alternans activity in ambulatory ECG records predicts sudden cardiac death in patients with chronic heart failure," *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 9, pp. 383-9, 2012.

[Moore, 2006] R.K. Moore, D.G. Groves, P.E. Barlow, K.A. Fox, A. Shah, J. Nolan, M.T. Kearney, "Heart rate turbulence and death due to cardiac decompensation in patients with chronic heart failure," *European journal of heart failure*, vol. 8, pp. 585-90, 2006.

[Moss, 1979] A.J. Moss, H.T. Davis, J. DeCamilla, L.W. Bayer, "Ventricular ectopic beats and their relation to sudden and nonsudden cardiac death after myocardial infarction," *Circulation*, vol. 60, pp. 998-1003, 1979.

[Moss, 1996] A.J. Moss, W.J. Hall, D.S. Cannom, J.P. Daubert, S.L. Higgins, H. Klein, J.H. Levine, S. Saksena, A.L. Waldo, D. Wilber, M.W. Brown, M. Heo, "Improved survival with an implanted defibrillator in patients with coronary disease at high risk for ventricular arrhythmia. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial Investigators," *N Engl J Med*, vol. 335, pp. 1933-40, 1996.

[Moss, 2002] A.J. Moss, W. Zareba, W.J. Hall, H. Klein, D.J. Wilber, D.S. Cannom, J.P. Daubert, S.L. Higgins, M.W. Brown, M.L. Andrews, the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II Investigators, "Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction," *The New England journal of medicine*, vol. 346, pp. 877-83, 2002.

[Nolan, 1998] J. Nolan, P.D. Batin, R. Andrews, S.J. Lindsay, P. Brooksby, M. Mullen, W. Baig, A.D. Flapan, A. Cowley, R.J. Prescott, J.M. Neilson, K.A. Fox, "Prospective study of heart rate variability and mortality in chronic heart failure: results of the United Kingdom heart failure evaluation and assessment of risk trial (UK-heart)," *Circulation*, vol. 98, pp. 1510-6, 1998.

[Packer, 1992] M. Packer, "Lack of Relation between Ventricular Arrhythmias and Sudden-Death in Patients with Chronic Heart-Failure," *Circulation*, vol. 85, pp. 50-56, 1992.

[Schwartz, 1978] PJ. Schwartz, S. Wolf, "QT interval prolongation as predictor of sudden death in patients with myocardial infarction," *Circulation*, vol. 57, pp. 1074-7, 1978.

[Teerlink , 2000] J.R. Teerlink, M. Jalaluddin, S. Anderson, M.L. Kukin, E.J. Eichhorn, G. Francis, M. Packer, B.M. Massie, "Ambulatory ventricular arrhythmias in patients with heart failure do not specifically predict an increased risk of sudden death. PROMISE (Prospective Randomized Milrinone Survival Evaluation) Investigators," *Circulation*, vol. 101, pp. 40-6, 2000.

- [Valkama, 1995] J.O. Valkama, H.V. Huikuri, M.J. Koistinen, S. Yli-Mäyry, K.E. Airaksinen, R.J. Myerburg, "Relation between heart rate variability and spontaneous and induced ventricular arrhythmias in patients with coronary artery disease," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 25, pp. 437-43, 1995.
- [Vrtovec, 2006] B. Vrtovec, A.P. Ryazdanbakhsh, T. Pintar, C.D. Collard, I.D. Gregoric, B. Radovancevic, "QTc interval prolongation predicts postoperative mortality in heart failure patients undergoing surgical revascularization," *Tex Heart Inst J*, vol. 33, pp. 3-8, 2006.
- [Yerra, 2006] L. Yerra, N. Anavekar, H. Skali, S. Zelenkofske, E. Velazquez, J. McMurray, M. Pfeffer, S.D. Solomon, "Association of QRS duration and outcomes after myocardial infarction: the VALIANT trial," *Heart Rhythm*, vol. 3, pp. 313-6, Mar 2006.
- [Zareba, 2005] W. Zareba, K. Piotrowicz, S. McNitt, AJ. Moss, MADIT II Investigators, "Implantable cardioverter-defibrillator efficacy in patients with heart failure and left ventricular dysfunction (from the MADIT II population)," *Am J Cardiol*, vol. 95, pp. 1487-91, 2005.

Chapitre 4 Apprentissage statistique et base de données

I Apprentissage statistique

L'apprentissage statistique est un ensemble d'algorithmes dont le but est de construire des modèles à partir d'un ensemble de données expérimentales (ou, dans certains cas, de données simulées). Ces modèles sont uniquement *prédictifs* et non *explicatifs* : ils s'opposent en cela aux modèles de connaissances, qui, reposant sur l'utilisation d'équations fondées sur les principes de la physique, de la chimie, de la biologie,... sont à la fois prédictifs et explicatifs. On attend des modèles construits par apprentissage statistique qu'ils rendent compte des observations à partir desquelles ils ont été conçus, mais surtout qu'ils soient capables de *généraliser*, c'est-à-dire de prédire des observations qui n'ont pas été utilisées pour leur conception.

a Apprentissage supervisé et non supervisé

On distingue deux types de situations selon qu'une grandeur à expliquer ait été, ou non, observée conjointement aux variables descriptives.

Le premier cas est un problème d'*apprentissage supervisé* : à l'aide d'un ensemble de données X , on cherche une fonction φ capable de reproduire au mieux la grandeur à expliquer observée Y , selon un critère à définir. Autrement dit : $Y = \varphi(X)$

Le second cas, dans lequel on ne dispose pas de variable à expliquer, est un problème d'*apprentissage non supervisé*. La finalité recherchée est alors la taxinomie des observations : les regrouper en classes homogènes les plus dissemblables possibles entre elles. C'est un problème d'agrégation (*clustering*).

N'ayant mis en œuvre que l'apprentissage supervisé dans notre travail, nous développons ce sujet dans les paragraphes qui suivent.

b Régression et classification

L'apprentissage supervisé peut, lui aussi, être divisé en deux catégories, selon le type de la variable à expliquer : continue ou discrète.

Lorsque la fonction, éventuellement non linéaire, à construire relie des variables d'entrées, ou descripteurs, à une grandeur de sortie continue, c'est un problème de *régression* ; lorsque la grandeur de sortie est discrète, c'est un problème de *classification*.

L'objectif de la présente étude étant de différencier les patients ayant reçu une thérapie de la part du DAI des patients n'en ayant pas reçue, nous nous trouvons donc dans un problème de classification à deux classes.

c Apprentissage supervisé d'un modèle de classification à deux classes

Supposons que l'on dispose d'un ensemble d'observations étiquetées $\{(x_i, y_i) \in \mathbb{R}^n \times \{0,1\}, i = 1, \dots, n\}$, considérées comme des réalisations des variables aléatoires X et Y . La classification a pour but d'apprendre, à partir des couples $(x_i, y_i)_{i=1, \dots, n}$ une fonction $\varphi : \mathbb{R}^n \rightarrow \{0,1\}$ capable d'attribuer les exemples $x_i \in X$ à leur classe respective $y_i \in Y$.

Les exemples étant supposés être issus d'une densité de probabilité inconnue $p(X = x, Y = y)$, la fonction idéale φ^* est celle minimisant le risque théorique $R(\varphi)$:

$$R(\varphi) = \int C(\varphi(x), y)p(X = x, Y = y)dxdy$$

où C mesure le coût de prédire $\varphi(x)$ au lieu de y .

Or, ne disposant que d'un échantillon de réalisations des variables aléatoires X et Y , ce risque est inconnu. L'apprentissage a donc pour but d'approcher la fonction φ^* en utilisant l'information contenue dans X . À cette fin, la fonction φ^* est approchée par la fonction φ pour laquelle le risque empirique est minimum :

$$R_{emp}(\varphi) = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n C(\varphi(x_i), y_i)$$

Le risque empirique, $R_{emp}(.)$ à minimiser est appelé *fonction de coût*.

Comme nous l'avons indiqué au début de ce paragraphe, l'objectif de l'apprentissage statistique est de traiter de nouveaux exemples, non utilisés pour l'apprentissage du modèle. C'est pourquoi il est nécessaire d'extraire de la base de données, préalablement à l'apprentissage du modèle, un sous-ensemble de N_T exemples, appelé *ensemble de test*, dont le but est d'estimer les performances du modèle à l'issue de l'apprentissage.

d Performances de généralisation d'un modèle

Les *performances de généralisation* d'un modèle mesurent les capacités du modèle à traiter de nouveaux exemples, objectif premier de l'apprentissage.

Afin d'estimer ces capacités, la base de données, amputée de la base de test, est initialement scindée en deux sous-ensembles : l'*ensemble d'apprentissage* utilisé pour ajuster les paramètres du modèle et l'*ensemble de validation* sur lequel les performances de généralisation du modèle sont estimées par l'*erreur de généralisation* calculée sur la base de validation.

L'obtention de bonnes performances en apprentissage (risque empirique minimum en apprentissage) ne garantit cependant pas de bonnes performances de généralisation. Cette limitation s'appelle le *sur apprentissage*.

e Sur apprentissage et compromis biais/variance

Nous allons illustrer le problème du sur apprentissage dans le cadre d'un problème de régression.

Considérons un processus Ψ engendrant un ensemble d'observations $Y = \{y_i = \Psi(x_i) + \nu, x_i \in X, i = 1, \dots, n\}$ avec ν un bruit additif de moyenne nulle et de variance σ^2 et $X = \{x_i, i = 1, \dots, n\}$. Soit $\varphi(x_i, X_j)$ le modèle approchant Ψ ayant appris sur le sous-ensemble X_j de X .

L'erreur de prédiction, au point x_0 , peut être mesuré par :

$$\begin{aligned} P_\varphi^2(x_0, X) &= E[Y - \varphi(x_0, X)]^2 \\ &= var[Y - \varphi(x_0, X)] + [E[Y - \varphi(x_0, X)]]^2 \\ &= var[Y - \Psi(x_0) + \Psi(x_0) - \varphi(x_0, X)] + [E[Y - \Psi(x_0) + \Psi(x_0) - \varphi(x_0, X)]]^2 \\ &= var[\nu + \Psi(x_0) - \varphi(x_0, X)] + [E(\nu) + E[\Psi(x_0) - \varphi(x_0, X)]]^2 \\ P_\varphi^2(x_0, X) &= \sigma^2 + var[\varphi(x_0, X)] + [E[\Psi(x_0) - \varphi(x_0, X)]]^2 \end{aligned}$$

Cette relation donne l'erreur de prédiction en un point x_0 . L'erreur de prédiction ou *erreur de généralisation* est donc l'espérance mathématique de la quantité précédente :

$$P_\varphi^2(X) = E[P_\varphi^2(x, X)] = \int P_\varphi^2(x, X) p_X dx$$

$$P_\varphi^2(X) = \underbrace{\sigma^2}_{\text{bruit}} + \underbrace{\mathbb{E}[\text{var}[\varphi(x, X)]]}_{\text{variance}} + \underbrace{\mathbb{E}[E[\Psi(x) - \varphi(x, X)]]^2}_{\text{biais}^2}$$

Le bruit de mesure, qui est irréductible, correspond à l'erreur commise lors de l'enregistrement des observations ; la variance représente la sensibilité du modèle aux particularités de l'ensemble d'apprentissage et le biais mesure la distance entre les prédictions et la fonction de régression.

Le biais et la variance varient en sens inverse, en fonction de la complexité du modèle : quand la complexité du modèle (le nombre de paramètres du modèle) augmente, le biais diminue car le modèle s'ajuste aux exemples, mais la variance augmente car le modèle peut grandement varier en fonction des exemples utilisés pour l'apprentissage (Figure 24) ; lorsque le modèle est trop simple, il est moins sensible aux particularités des exemples d'apprentissage impliquant une variance faible, mais l'apprentissage risque alors d'être de mauvaise qualité, avec un fort biais (Figure 24).

Lorsque l'erreur de généralisation estimée à l'aide des exemples de l'ensemble de validation est grande devant l'erreur commise par le modèle sur les exemples d'apprentissage, le modèle est dit *sur ajusté*.

Il est donc nécessaire de déterminer la complexité optimale du modèle à apprendre, autrement dit, le nombre et le module optimaux des paramètres du modèle, afin d'être en mesure d'apprendre le phénomène sous-jacent aux exemples d'apprentissage sans s'ajuster trop finement aux particularités de ceux-ci, notamment au bruit de mesure de ces exemples.

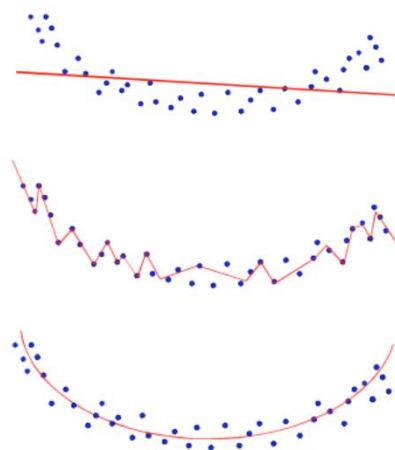


Figure 24 : Modèles ayant : un grand biais et une faible variance (en haut)
un faible biais et une forte variance (sur ajustement) (au milieu)
un bon compromis biais/variance (en bas)

f Réduction des risques de sur ajustement et choix du modèle

Sélection de variables

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, la complexité d'un modèle est liée au nombre de paramètres à estimer qu'il comporte. Par ailleurs, le risque de sur ajustement d'un modèle est d'autant plus faible que le nombre de paramètres à estimer qu'il comporte est petit devant le nombre d'exemples que contient l'ensemble d'apprentissage [Moody, 1992].

Le nombre de paramètres étant lié au nombre de variables du modèle, la réduction du nombre de variables doit être réalisée.

Ce point est d'autant plus important dans la présente étude que nous disposons de peu d'exemples et de nombreux descripteurs. La sélection de variables que nous avons mise en place dans cette étude sera détaillée dans le chapitre suivant.

Un fois les entrées du modèle sélectionnées, la complexité optimale du modèle peut être déterminée par *validation croisée* [Lachenbrusch, 1968 ; Stone, 1974].

Validation croisée

Cette méthode consiste en l'estimation des performances de généralisation de modèles de différentes complexités et en la sélection du modèle dont les performances de généralisation ainsi estimées sont les meilleures. Pour ce faire, l'ensemble d'apprentissage/validation est partitionné en N_{VC} sous-ensembles disjoints, appelés *plis* ; pour les problèmes de classification, il faut s'assurer que les classes sont représentées de manière homogène dans chaque sous-ensemble. L'apprentissage d'un modèle de complexité donnée est effectué avec les exemples de $N_{VC} - 1$ plis, et l'erreur quadratique moyenne commise par ce modèle sur les exemples du pli restant (pli de validation) est calculée. Cette opération est répétée N_{VC} fois, afin que chaque exemple se trouve une fois et une seule dans le pli de validation (Figure 25). Le score de validation croisée, calculé à l'issue des N_{VC} apprentissages, est la moyenne des N_{VC} erreurs quadratiques commises sur les plis de validation ; il constitue une estimation de la capacité de généralisation des modèles de la complexité considérée. Après avoir ainsi évalué les capacités de généralisation des modèles de différentes complexités, on considère que le modèle optimal est celui pour lequel le plus petit score de validation croisée a été obtenu.

La méthode appelée « leave-one-out » est la limite de la méthode de validation croisée, lorsque le nombre de plis est égal au nombre d'exemples.

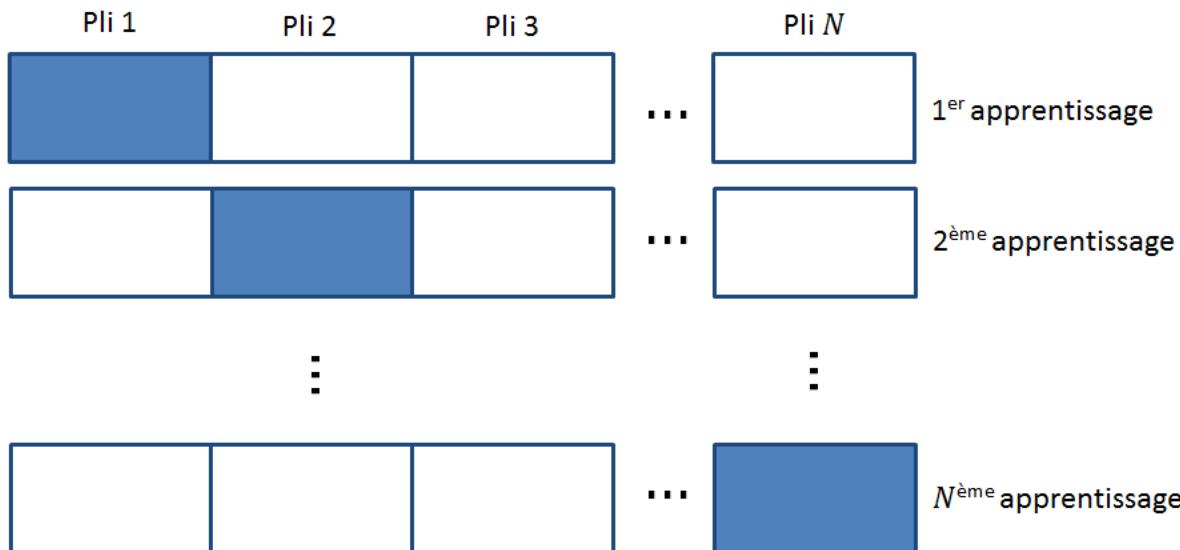


Figure 25 : Principe de la validation croisée :
les plis bleus sont utilisés pour la validation, les autres pour l'apprentissage

Régularisation

Différentes méthodes de régularisation existent pour réduire les risques de surajustement, comme, par exemple : l'arrêt prématûr et la modération des poids.

Arrêt prématûr (ou early-stopping)

Cette méthode consiste en l'arrêt de l'apprentissage avant que le minimum de la fonction de coût ne soit atteint, empêchant ainsi le modèle de s'ajuster trop finement aux exemples [Wang, 1994]. Dans cette méthode, l'EQM sur les exemples d'un ensemble de données disjoint de l'ensemble d'apprentissage/validation est calculée et l'apprentissage du modèle est arrêté dès que le minimum de cette EQM est atteint, comme illustré Figure 26. Ceci a pour conséquence de réduire la dimension de l'ensemble d'apprentissage/validation.

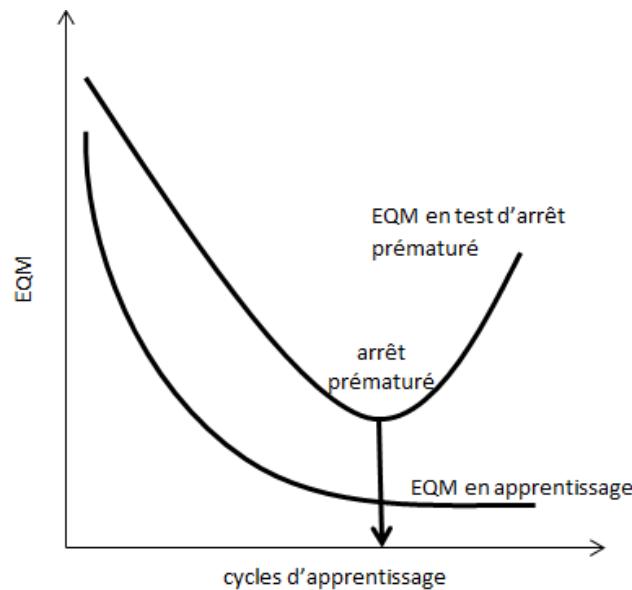


Figure 26 : Principe de la méthode d'arrêt prématué

Modération des poids (ou weight decay)

La régularisation par modération des poids consiste en l'ajout d'un terme dans la fonction de coût à minimiser [Geman, 1992]. Ce terme additionnel est proportionnel à la norme du vecteur des paramètres à ajuster ; l'algorithme d'apprentissage minimise une combinaison linéaire de l'erreur quadratique et de la norme des paramètres, de la forme :

$$J' = (1 - \lambda) J + \frac{\lambda}{N_w} \sum_i (w_i^2)$$

où J est la fonction de coût initiale définie dans le paragraphe c, N_w le nombre de paramètres w_i du réseau de neurones et λ est un hyperparamètre qui détermine les influences respectives de l'erreur de modélisation et du terme de régularisation. Plus λ est grand, plus l'apprentissage minimise la variance, ce qui augmente le biais ; plus λ est petit, plus l'apprentissage minimise le biais, ce qui augmente la variance. Le choix de λ détermine donc le compromis biais-variance défini dans le paragraphe e.

g Procédure standard de conception d'un modèle

La procédure standard de conception d'un modèle par apprentissage statistique est résumée par le pseudo-code suivant :

Extraire, de l'ensemble E de tous les exemples, un sous-ensemble de test de N_T exemples dédié à l'estimation des performances du modèle

Partitionner l'ensemble des autres exemples en N_{CV} ensembles disjoints

Concevoir un modèle par validation croisée

Estimer ses performances sur les N_T exemples du sous-ensemble de test

Fin

Dans cette étude, une variante de cette procédure, détaillée dans le Chapitre 7, a été définie et appliquée sur la base de données présentée dans le paragraphe suivant.

II Description des données

La population utilisée dans cette étude, dont les caractéristiques sont présentées dans le Tableau 2, est composée de 186 patients pour lesquels l'implantation d'un défibrillateur en prévention primaire a été recommandée et qui ne sont pas stimulo-dépendants.

Tableau 2 : Présentation détaillée de la population

Genre	163 hommes, 23 femmes
Âge	64 ± 11 ans
Type de patients	<ul style="list-style-type: none"> • 62% (115 patients) de type MADIT II (historique d'infarctus et FEVG < 30%) • 38% (71 patients) de type SCD-HeFT (insuffisance cardiaque bénigne ou modérée et FEVG < 35%)
Fraction d'éjection ventriculaire gauche	28 ± 7%

Un Holter préimplantatoire, d'une durée de 30 minutes, a été réalisé chez chacun de ces patients durant les jours précédant l'implantation.

Ces patients, équipés d'un DAI double-chambre et sous traitement médicamenteux, ont été suivis durant une période minimale de 6 mois. Durant cette période, 44 patients ont été victimes

d'arythmies ventriculaires nécessitant la délivrance de thérapies de la part de leur DAI et 142 patients n'ont pas tiré bénéfice de leur défibrillateur.

III Analyse critique de la base de données

La base de données décrite ci-dessus recèle des caractéristiques limitant les analyses praticables.

La durée des enregistrements Holter n'étant que de 30 minutes, certains descripteurs, tels que le SDNN (Tableau 3), ne peuvent être calculés de la manière usuelle, à savoir sur des périodes de 24 heures. De plus, cette brève période d'enregistrement limite les possibilités d'estimer d'autres paramètres tels que la HRT (page 72) qui nécessite la détection d'au moins 5 ESV isolées. En outre, ces enregistrements étant réalisés durant les heures ouvrées, l'étude des descripteurs de l'activité cardiaque nocturne ainsi que la comparaison des activités cardiaques nocturnes et diurnes sont irréalisables. Enfin, l'absence d'information sur l'heure de pose du dispositif Holter ainsi que la période d'enregistrement restreinte empêchent toute analyse horaire des descripteurs et de leurs variabilités circadiennes.

Afin de mettre en œuvre les méthodes d'apprentissage statistique présentées précédemment, il est préalablement nécessaire de calculer l'ensemble des descripteurs possibles à partir des enregistrements Holter de notre base de données. Le calcul de ces descripteurs fait l'objet du chapitre suivant.

IV Références

- [Geman, 1992] S. Geman, E. Bienenstock, R. Doursat, "Neural networks and the bias/variance dilemma," *Neural Computation*, vol. 4(1), pp. 1-58, 1992.
- [Lachenbrusch, 1968] PA. Lachenbruch, MA. Mickey, "Estimation of Error Rates in Discriminant Analysis", *Technometrics*, vol. 10(1), pp. 1-11, 1968
- [Moody, 1992] J.E. Moody, "The Effective Number of Parameters: An Analysis of Generalization and Regularization in Nonlinear Learning Systems", in *Moody, J.E., Hanson, S.J., and Lippmann, R.P., Advances in Neural Information Processing Systems 4*, pp. 847-854, 1992.
- [Stone, 1974] M. Stone, "Cross-validatory choice and assessment of statistical predictions." *Journal of the Royal Statistical Society. Series B*, vol. 36(2), pp. 111-148, 1974.
- [Wang, 1994] C. Wang, S.S. Venkatesh, J.S. Judd, "Optimal Stopping and Effective Machine Complexity in Learning," *Advances in Neural Information Processing Systems 6*, pp.303-310, 1994.

Chapitre 5 Calcul des descripteurs

L'exploitation des enregistrements Holter nécessite le calcul de descripteurs caractérisant le rythme cardiaque et l'état du substrat cardiaque. Ils peuvent être répartis en deux groupes : les descripteurs rythmiques et les descripteurs morphologiques. Un enregistrement Holter de 24 heures comportant plus de 120 000 battements, une analyse manuelle de ces signaux, battement par battement, n'est pas concevable. C'est pourquoi, des outils permettent une analyse automatique des fichiers Holter. Dans cette étude, nous avons utilisé le logiciel SyneScope™ (SORIN Group) pour le calcul de l'ensemble des paramètres standard et un logiciel de calcul numérique (MATLAB, MathWorks) pour l'estimation des paramètres additionnels.

I Descripteurs rythmiques

L'analyse du rythme cardiaque requiert l'établissement de la table rythmique du signal électrique cardiaque. La table rythmique consiste en un relevé de la mesure des intervalles séparant deux complexes QRS consécutifs, appelés intervalles R-R, ainsi qu'en l'étiquetage des battements cardiaques correspondants : battement normal, battement ventriculaire ou artefact. Comme nous l'avons vu précédemment, la trace du signal électrique cardiaque est composée de différentes ondes de formes distinctes. Afin d'identifier les battements cardiaques, la trace de l'activité électrique du cœur, enregistrée sur les différentes voies du Holter, est analysée et, pour chacune des voies du signal Holter, différentes grandeurs sont calculées. Elles caractérisent la forme de chacune des déflexions rencontrées ainsi que l'alignement temporel de ces déflexions sur chacune des voies de l'enregistrement. Les complexes QRS sont alors identifiés grâce à leur forme particulière ainsi qu'à leur alignement temporel sur chacune des voies du Holter. Enfin, dès lors que les complexes QRS sont isolés, l'étude de leur morphologie rend possible la distinction entre les *battements sinusal*s et les *extrasystoles ventriculaires* dont la morphologie des ondes QRS est bien plus large (Figure 27). De même, si une déflexion est identifiée sur une voie du Holter comme étant un complexe QRS mais n'est pas synchronisée avec un complexe QRS identifié sur les autres voies du Holter, alors cette déflexion est considérée comme un *artefact*. Ainsi, la mesure de chaque intervalle R-R et l'étiquetage des battements cardiaques réalisés, la table rythmique est produite.

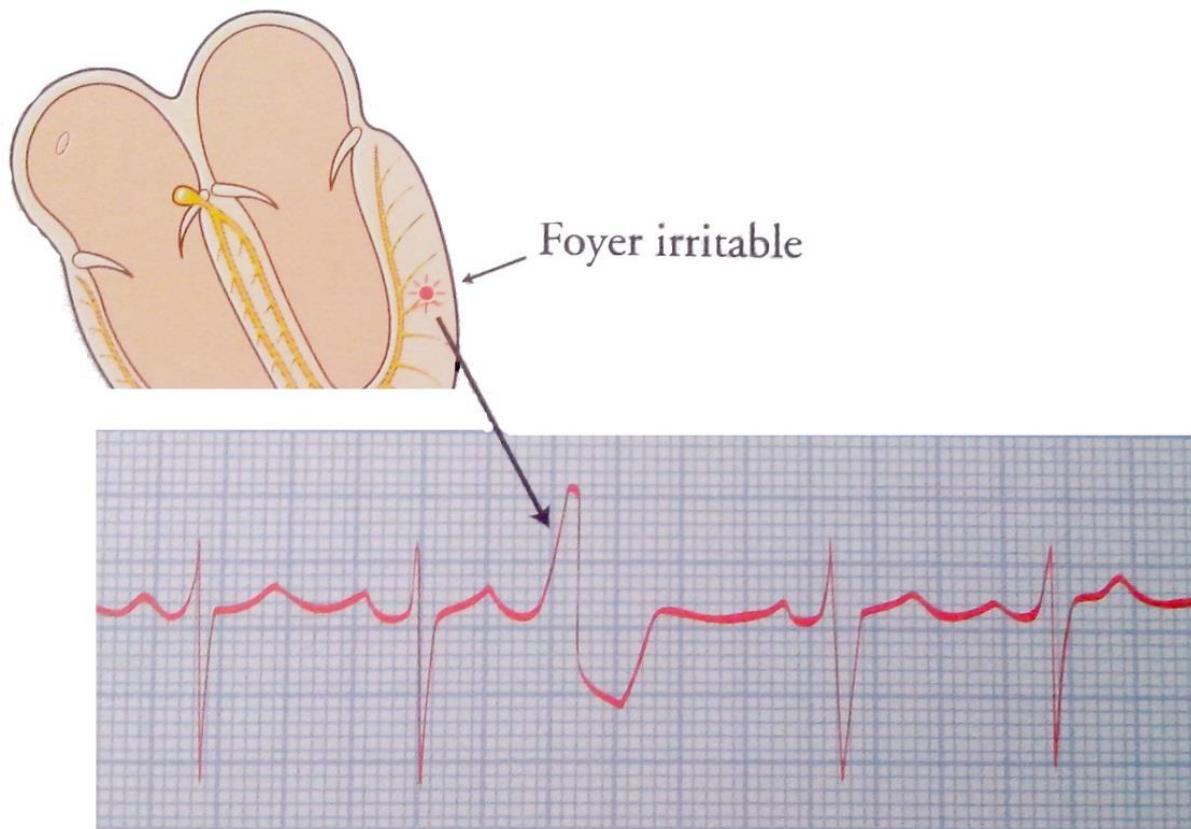


Figure 27 : Extrasystole ventriculaire
(source : [Dubin, 2009])

À partir de la table rythmique, de nombreux descripteurs, parfois redondants, sont calculables. Ces paramètres peuvent être regroupés en trois familles selon qu'ils quantifient le nombre d'épisodes arythmiques, qu'ils caractérisent la variabilité du rythme cardiaque ou qu'ils décrivent la turbulence du rythme cardiaque.

a Épisodes arythmiques

Les arythmies cardiaques sont caractérisées à l'aide de paramètres quantifiant les occurrences de différents types d'épisodes arythmiques. La détection de ces épisodes repose, d'une part, sur l'étude de l'étiquette (Normal/Ventriculaire/Artifact) de chaque battement répertorié dans la table rythmique et, d'autre part, sur le calcul du rythme cardiaque, réalisé à l'aide de la mesure de chacun des intervalles R-R répertorié. Les épisodes arythmiques quantifiés dans cette étude sont les épisodes de bradycardie, de tachycardie ventriculaire et supraventriculaire ainsi que les occurrences d'extrasystoles ventriculaires et supraventriculaires. Les extrasystoles pouvant être isolées, par salves, bigéminées ou trigéminées (survenue d'une extrasystole après chaque battement cardiaque normal et tous les deux battements, respectivement), chaque type d'extrasystoles est quantifié par un descripteur spécifique.

b Variabilité du rythme cardiaque (« Heart Rate Variability » ou HRV)

Comme nous l'avons vu au début du Chapitre 2, le rythme cardiaque est, en permanence, régulé par le système nerveux autonome (SNA) qui contrôle, entre autres, la fréquence de décharge du nœud sinusal. L'intervalle R-R entre deux battements normaux (N) (i.e. sinusaux), appelé intervalle N-N, fluctue donc de façon continue. Les différents descripteurs de la HRV, mettant en œuvre une analyse temporelle, fréquentielle ou géométrique de la table rythmique, permettent de caractériser quantitativement ces fluctuations physiologiques. Cependant, seuls les battements normaux rendant compte de l'activité sinusale, il est important d'exclure du calcul tous les battements étiquetés comme ventriculaires ou artefacts.

Descripteurs temporels

Les descripteurs temporels de la HRV peuvent être simples, comme la *fréquence cardiaque moyenne* et l'*intervalle N-N moyen*, ou plus complexes. Le calcul de moyennes et d'écart-types, sur différentes périodes temporelles, sont alors effectués pour décrire les données, soit à partir des intervalles N-N directement, soit à partir des différences entre les intervalles N-N [Kleiger, 1992 ; Malik, 1990]. Parmi ces descripteurs, certains, comme la *Standard Deviation of N-N intervals (SDNN)*, traduisent la variabilité globale du rythme cardiaque. D'autres en reflètent les composantes à long terme, comme la *Standard Deviation of Averages of all N-N intervals (SDANN)*, la *Standard Deviation of the Successive Difference (SDSD)* et l'*index de variabilité (IndexV)*. Enfin, il en est qui décrivent les composantes à court terme de la HRV, comme le *Standard Deviation of N-N intervals index (SDNNi)*, la *Root Mean Squared of Successive Differences (RMSSD)* et le *pNN50*. Ces deux derniers paramètres sont d'ailleurs très utilisés pour l'étude du tonus parasympathique [Taskforce, 1996].

Tableau 3 : Descripteurs temporels de la HRV

avec N le nombre total d'intervalles entre deux battements normaux N-N ou nombre total d'intervalles de 5 min ; N_5 le nombre d'intervalles N-N compris dans un segment de 5 min ; RR_i un intervalle N-N ; \overline{RR} la moyenne des intervalles N-N sur la durée de l'enregistrement ; \overline{RR}_5 la moyenne des intervalles N-N compris dans un segment de 5 min.

La <i>fréquence cardiaque moyenne</i> est la moyenne de l'inverse des intervalles N-N sur la durée de l'enregistrement (en général, 24 heures).	$\overline{FC} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{1}{RR_i}$
L' <i>intervalle N-N moyen</i> est la moyenne des intervalles N-N sur la durée de l'enregistrement	$\overline{NN} = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N RR_i$

(en général, 24 heures).	
Le <i>SDNN</i> est l'écart type des intervalles N-N sur la durée de l'enregistrement (en général, 24 heures).	$SDNN = \sqrt{\sum_{i=1}^N \frac{(RR_i - \bar{RR})^2}{N}}$
Le <i>SDNN index</i> est la moyenne des écarts types des intervalles N-N, chaque écart type étant calculé sur des segments de 5 minutes.	$SDNNi = \frac{1}{N} \sum_{j=1}^N \sqrt{\sum_{i=1}^{N_5} \frac{(RR_i - \bar{RR}_5)^2}{N_5}}$
Le <i>SDANN</i> est l'écart type des moyennes des intervalles N-N, chaque moyenne étant calculée sur des segments de 5 minutes.	$SDANN = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (\bar{RR}_{5i} - \bar{RR})^2}$
Le <i>SDSD</i> est l'écart type des différences entre les intervalles N-N adjacents.	$SDSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{N-1} (D_i - \bar{D})^2}{N-1}}$ <p>avec $D_{i-1} = RR_{i-1} - RR_i$ et</p> $\bar{D} = \frac{1}{N-1} \sum_{i=1}^{N-1} D_i$
Le <i>RMSSD</i> est la racine carrée de la moyenne de la somme des carrés des différences entre les intervalles N-N adjacents.	$RMSSD = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (RR_i - RR_{i-1})^2}$
L' <i>index de variabilité</i> est la moyenne du taux de variation entre deux intervalles N-N successifs.	$IndexV = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N \frac{Abs(RR_i - RR_{i-1})}{RR_i} \times 100$
Le <i>pNNx</i> est la moyenne horaire, sur 24 heures, du nombre d'épisodes où 2 intervalles N-N consécutifs diffèrent de plus de x ms.	\emptyset

Descripteurs fréquentiels

Les descripteurs du domaine fréquentiel caractérisent les variations périodiques de la fréquence cardiaque sinusale décomposée par bandes de fréquence. Le calcul des spectres de la

HRV implémenté dans SyneScopeTM repose sur une analyse par Transformée de Fourier. Ce calcul nécessite un signal échantillonné à intervalles réguliers, ce qui n'est pas le cas du tachogramme²² du rythme sinusal. Une interpolation linéaire de ce signal est alors réalisée puis ce signal est échantillonné à une fréquence de 4 Hz, soit 4 points par seconde. La fréquence maximum pouvant être mise en évidence est donc de 2 Hz. Le calcul de la Transformée de Fourier se fait sur des périodes de 256 secondes, soit 1024 points d'échantillonnage. La méthode de Welch est utilisée pour obtenir les spectres de périodes supérieures à 256 secondes. Cette technique consiste à calculer la moyenne glissante de plusieurs Transformées de Fourier avec un recouvrement de 150 secondes entre deux spectres.

Le spectre de la HRV est ensuite découpé en bandes (Figure 28) dont la puissance spectrale définit les paramètres du domaine fréquentiel. La *puissance totale (TP)*, corrélée au *SDNN* et traduisant la variabilité globale du rythme cardiaque [Taskforce, 1996], est la puissance spectrale des fréquences inférieures à 0,4 Hz. Les *ultra basses fréquences (ULF)*, entre 0 et 0,0033 Hz, sont corrélées au *SDANN* et sont un indice de la variabilité à long terme [Taskforce, 1996] ; les *très basses fréquences (VLF)*, entre 0,0033 et 0,04 Hz, traduisent les mécanismes de régulation à long terme ; les *basses fréquences (LF)*, entre 0,04 et 0,15 Hz, décrivent principalement l'activité sympathique et les *hautes fréquences (HF)*, entre 0,15 et 0,4 Hz, sont un marqueur de l'activité parasympathique.

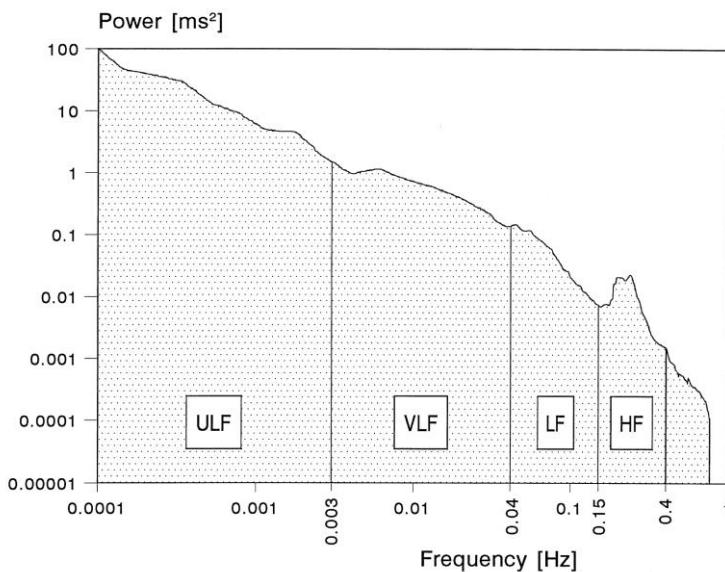


Figure 28 : Décomposition, en bandes de fréquences, du spectre de la HRV
(source : [Taskforce, 1996])

²² Le tachogramme est la représentation graphique de la valeur des intervalles R-R en fonction du temps.

Descripteurs géométriques

Une autre caractérisation de la HRV peut être obtenue à l'aide de descripteurs calculés par une analyse géométrique de la table rythmique.

La méthode de Poincaré [Brouwer, 1996] consiste en une représentation, en deux dimensions, des intervalles N-N en fonction des intervalles les précédant : le diagramme de Poincaré (Figure 29). Le nuage de points en résultant peut être approché par une ellipse dont la surface (*Poincaré Area*) représente la variabilité globale du rythme cardiaque, le petit axe (*Poincaré SD1*) représente la HRV à court terme, la variabilité battement à battement et le grand axe (*Poincaré SD2*) représente la variabilité à long terme. L'avantage de ce descripteur de la HRV, par rapport aux descripteurs classiques que sont la *SDNN*, la *SDANN* et le *SDNN index*, consiste en sa moindre sensibilité au bruit et aux valeurs marginales.

Le *HRV index* et le *HRV triangular index* [Taskforce, 1996 ; Malik, 1990] sont deux autres descripteurs géométriques permettant la caractérisation de la variabilité globale du rythme cardiaque. Les battements N-N sont ordonnés sous la forme d'un histogramme dont le pas est de $\frac{1}{128}$ seconde (Figure 30). Le *HRV index* se définit alors par le rapport entre nombre total d'intervalles N-N et le nombre d'intervalles N-N compris dans la tranche modale de l'histogramme, autrement dit, $HRV\ index = \frac{\text{Nombre total d'intervalles N-N}}{Y}$. Afin de calculer le *HRV triangular index*, l'histogramme des intervalles N-N est approché par un triangle dont les côtés sont estimés séparément grâce à la méthode des moindres carrés. Le *HRV triangular index* correspond alors à la largeur de la base du triangle (en millisecondes), c'est-à-dire : $HRV\ triangular\ index = M-N$.

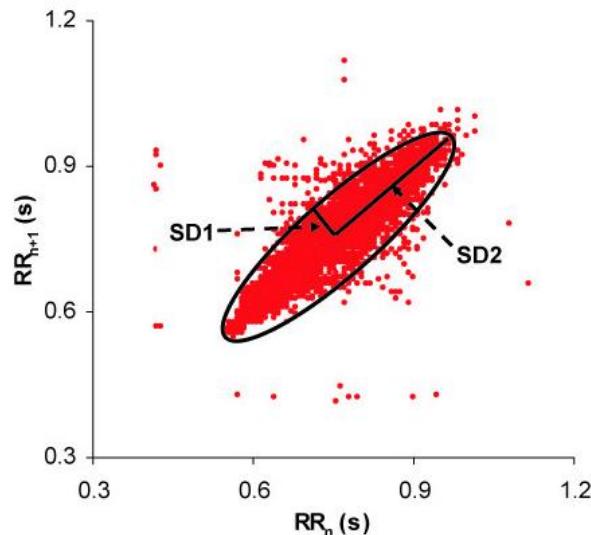


Figure 29 : Représentation de Poincaré de la HRV

(source : <http://www.biomedsearch.com/attachments/00/16/76/88/16768800/1471-2261-6-27-1.jpg>)

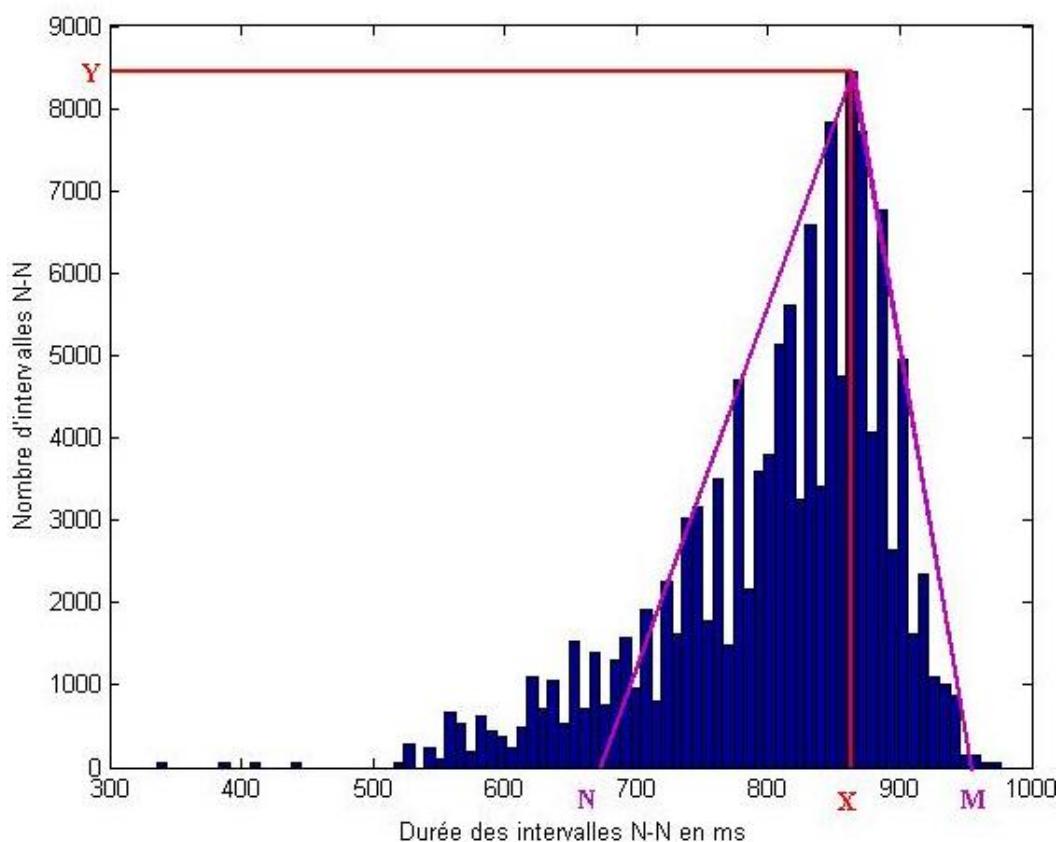


Figure 30 : Histogramme des intervalles N-N et calcul des HRV index et HRV triangular index

c Turbulence du rythme cardiaque (« Heart Rate Turbulence » ou HRT)

La turbulence du rythme cardiaque caractérise la capacité du système de contrôle autonome à réagir aux perturbations. Lorsqu'un évènement extérieur au système nerveux vient perturber le rythme cardiaque, ce dernier compense cette variation pour conserver une pression artérielle stable. Une extrasystole ventriculaire (ESV), étant souvent suivie d'une pause dans le rythme cardiaque, induit ce mécanisme de compensation par le système nerveux. Ainsi, une ESV est normalement suivie d'une accélération du rythme cardiaque puis d'une décélération progressive sur les cycles suivants.

La HRT est caractérisée par deux paramètres : la *Turbulence Onset (TO)* et la *Turbulence Slope (TS)* [Bauer, 2008]. La *TO* évalue l'accélération du rythme cardiaque survenant après une extrasystole ventriculaire alors que la *TS* retranscrit le ralentissement progressif du rythme cardiaque qui la suit. Ces deux paramètres se calculent à l'aide du tachogramme moyen construit à partir d'au moins 5 séquences rythmiques comprenant une ESV isolée. La *TO* est le taux de variation entre les moyennes des deux intervalles précédent et succédant à l'ESV ; la *TS* correspond au coefficient directeur de la plus raide des régressions linéaires, sur 5 intervalles N-N consécutifs, calculable sur les 15 cycles suivant l'ESV (Figure 31)

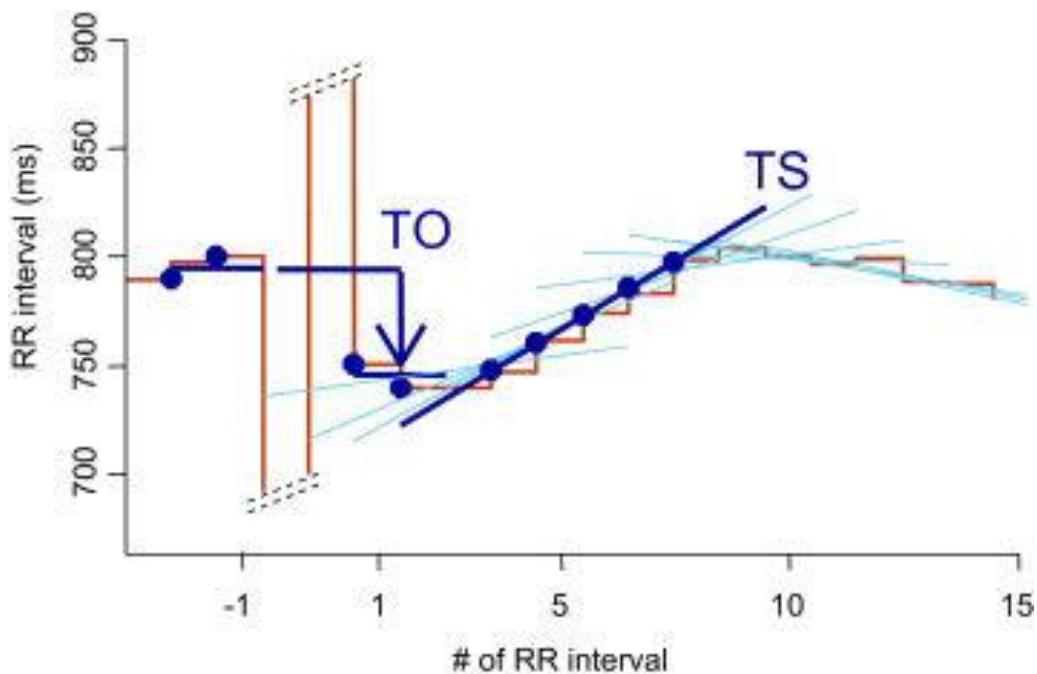


Figure 31 : Calcul des descripteurs de la HRT sur le tachogramme moyen
(source : [Bauer, 2008])

Outre ces grandeurs obtenues par analyse de la table rythmique du signal électrocardiographique, les descripteurs morphologiques sont étudiés. Ces derniers, calculés à

partir du signal électrocardiographique, caractérisent la forme des ondes et segments de la trace électrique des battements cardiaques.

II Descripteurs morphologiques

Les ondes et segments décrits à l'aide de paramètres morphologiques sont le complexe QRS et l'onde T ainsi que les segments QT et ST.

La caractérisation des complexes QRS et ondes T nécessite la modélisation de ces ondes. La modélisation du complexe QRS est réalisée à l'aide de « fonctions mesa gaussiennes » (GMF), suivant la méthode proposée par R. Dubois [Dubois, 2007]. Une GMF est une fonction asymétrique composée de deux demi-fonctions gaussiennes de même amplitude reliées par un segment horizontal. Une GMF est définie par 5 paramètres : la position de la fonction μ , l'écart-type de la première demi-gaussienne σ_1 , celui de la seconde demi-gaussienne σ_2 , la largeur du segment horizontal σ_L et l'amplitude A (Figure 32). Ainsi, le complexe QRS est assimilé à une somme de GMFs (Figure 34).

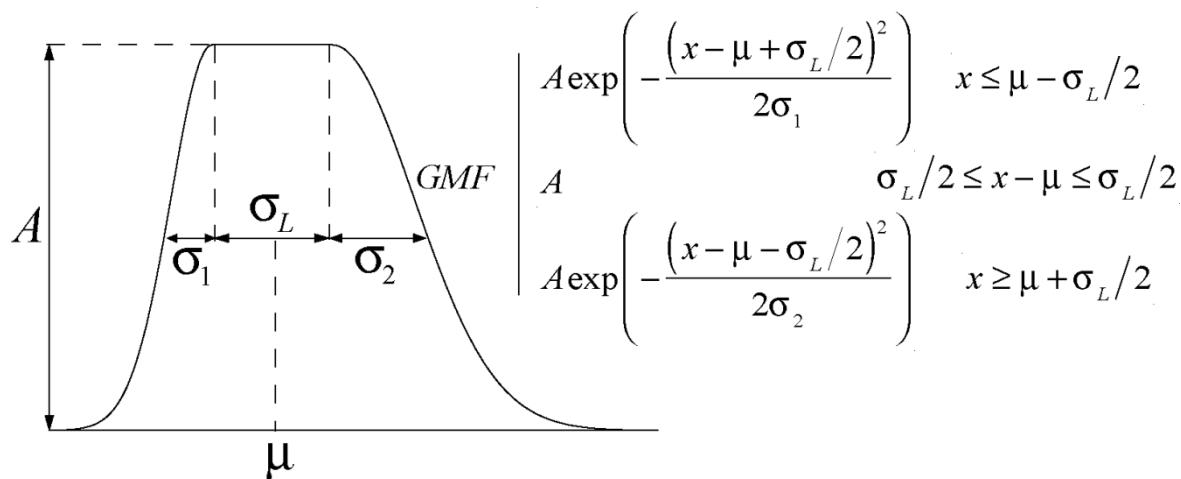


Figure 32 : Définition d'une GMF
(source : [Dubois, 2007])

Concernant l'onde T, sa modélisation est réalisée à l'aide d'une fonction appelée bi-gaussienne (BGF), composée de deux demi-fonctions gaussiennes d'amplitudes différentes [Dubois, 2009]. Les cinq paramètres définissant une BGF sont la position de la fonction μ , l'amplitude de la première demi-gaussienne A_1 , l'écart-type de la première demi-gaussienne σ_1 , l'amplitude de la seconde demi-gaussienne A_2 et l'écart-type de la seconde demi-gaussienne σ_2 (Figure 33).

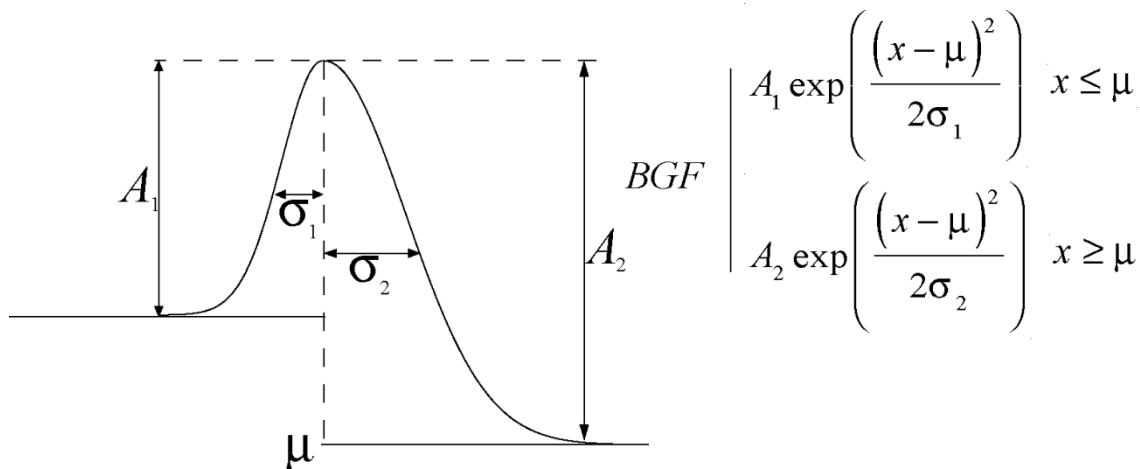


Figure 33 : Définition d'une BGF
(source : [Dubois, 2009])

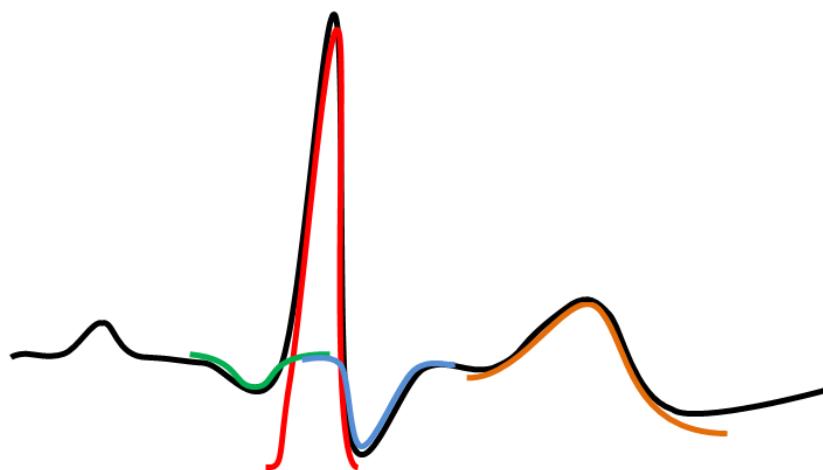


Figure 34 : Modélisation du complexe QRS par 3 GMF (rouge/vert/bleu)
et de l'onde T à l'aide d'une BGF (marron)

La modélisation de ces ondes permet, d'une part, le calcul direct de certains paramètres tels que l'amplitude du pic de l'onde T et sa pente descendante et, d'autre part, la localisation des bornes de début et de fin des différentes ondes. Grâce au positionnement des bornes de début et fin du complexe QRS, il est possible de déterminer la durée du complexe QRS, donc d'estimer la durée de la dépolarisation ventriculaire. En outre, les bornes du complexe QRS et de l'onde T étant déterminées grâce à la modélisation, le signal correspondant à ces portions du cycle cardiaque peut être récupéré. Le *T-Wave Residuum (TWR)* est alors calculé à l'aide d'une analyse en composantes principales (ACP) du signal de l'onde T [Extramiana, 2007] et, suivant le même processus sur le signal du complexe QRS, le *QRS residuum (QSR)* est mesuré. Ces deux grandeurs sont des marqueurs de l'hétérogénéité des dépolarisations et repolarisations

ventriculaires, respectivement. L'hétérogénéité de ces phénomènes constitue un substrat favorable au déclenchement d'arythmies ventriculaires malignes [Gang, 2004 ; Taggart, 2005]. De plus, les axes du QRS et de l'onde T étant calculés par ACP, l'angle entre les axes principaux de la dépolarisation et de la repolarisation ventriculaires est estimé. Ce paramètre, appelé *angle QRS-T* a été identifié comme pouvant aider à la stratification du risque de décès chez les patients avec antécédent d'infarctus [Zabel, 2000 ; Yamazaki, 2005 ; Whang, 2012].

Par ailleurs, la détection des sus- et sous-décalages du segment ST (Figure 9) est rendue possible grâce à la localisation de la fin du complexe QRS et du début de l'onde T. Les points contenus dans une fenêtre encadrant le segment ST sont moyennés et cette amplitude moyenne du segment ST est comparée à l'amplitude de la ligne de base. Le segment TP étant, par définition, isoélectrique, son amplitude est prise pour référence de ligne de base. Si la différence entre ces deux mesures est, en valeur absolue, supérieure à 0,1 mV et si ce phénomène persiste durant plus d'une minute [Boon, 2003], un épisode de décalage du segment ST est identifié.

Enfin, afin de calculer les descripteurs du segment QT (page 26), des « battements consolidés » sont construits par le logiciel SyneScopeTM : après avoir découpé l'enregistrement en segments de 6 secondes, les cycles cardiaques normaux de chacun des segments sont alignés et un battement médian est construit en calculant la médiane point par point des différents cycles cardiaques. Les battements consolidés sur 30 secondes sont ensuite obtenus en moyennant point par point 5 segments médians consécutifs. Sur chacun des battements consolidés construits et grâce à la connaissance de la position du début du complexe QRS et des caractéristiques de l'onde T, les segments *QT_{Apex}* (compris entre le début du complexe QRS et le pic de l'onde T) et *QT_{tend}* (compris entre le début du complexe QRS et la fin de l'onde T) sont mesurés (Figure 35). La longueur du segment QT étant influencée par le rythme cardiaque, chaque mesure est corrigée selon la méthode de Bazett [Bazett, 1920] puis les moyennes sur la durée de l'enregistrement de chacun des deux descripteurs sont calculées.

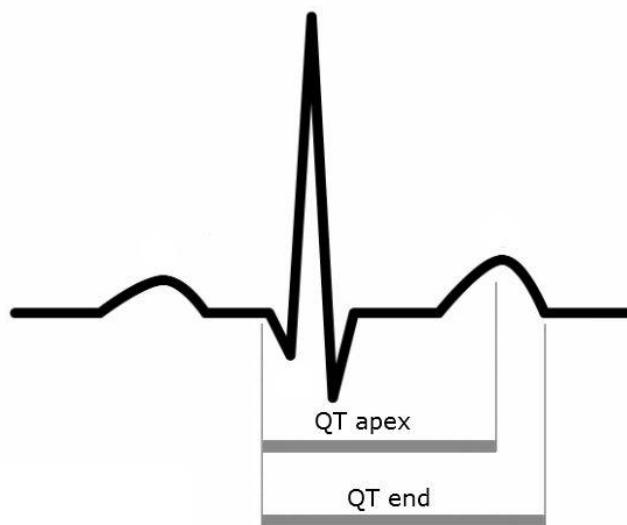


Figure 35 : Descripteurs morphologiques du segment QT

Ainsi, de nombreux paramètres, parfois redondants, permettent de caractériser l'activité cardiaque à partir de l'enregistrement Holter, sans pour autant permettre, de manière univariée, d'estimer le risque d'arythmie ventriculaire maligne. L'analyse que nous avons menée a donc tout d'abord consisté en la sélection des descripteurs les plus pertinents pour notre étude, comme exposé dans le chapitre suivant.

III Références

- [Bauer, 2008] A. Bauer, M. Malik, G. Schmidt, P. Barthel, H. Bonnemeier, I. Cygankiewicz, P. Guzik, F. Lombardi, A. Müller, A. Oto, R. Schneider, M. Watanabe, D. Wichterle, W. Zareba, "Heart rate turbulence: standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: International Society for Holter and Noninvasive Electrophysiology Consensus," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 52, pp. 1353-65, 2008.
- [Bazett, 1920] HC. Bazett, "An analysis of time relations of the electrocardiogram," *Heart*, vol. 7, pp. 353-70, 1920.
- [Boon, 2003] D. Boon, J. van Goudoever, J.J. Piek, G.A. van Montfrans, "ST segment depression criteria and the prevalence of silent cardiac ischemia in hypertensives," *Hypertension*, vol. 41, pp. 476-81, 2003.
- [Brouwer, 1996] J. Brouwer, D.J. van Veldhuisen, A.J. Man in 't Veld, J. Haaksma, W.A. Dijk, K.R. Visser, F. Boomsma, P.H. Dunselman, "Prognostic value of heart rate variability during long-term follow-up in patients with mild to moderate heart failure. The Dutch Ibopamine Multicenter Trial Study Group," *J Am Coll Cardiol*, vol. 28, pp. 1183-9, 1996.
- [Dubin, 2009] D. Dubin, "Lecture accélérée de l'ECG", p. 135, Paris : MALOINE ; 2009
- [Dubois, 2007] R. Dubois, P. Maison-Blanche, B. Quenet, G. Dreyfus, "Automatic ECG wave extraction in long-term recordings using Gaussian mesa function models and nonlinear probability estimators," *Comput Methods Programs Biomed*, vol. 88, pp. 217-33, 2007.
- [Dubois, 2009] R. Dubois, P. Roussel, M. Vaglio, F. Extramiana, F. Badilini, P. Maison-Blanche, G. Dreyfus, "Efficient modeling of ECG waves for morphology tracking," *Computers in Cardiology*, vol. 36, pp. 313-316, 2009.
- [Extramiana, 2007] F. Extramiana, A. Haggi, P. Maison-Blanche, R. Dubois, S. Takatsuki, P. Beaufils, A. Leenhardt, "T-wave morphology parameters based on principal component analysis reproducibility and dependence on T-offset position," *Ann Noninvasive Electrocardiol*, vol. 12, pp. 354-63, 2007.
- [Gang, 2004] Y. Gang, K. Hnatkova, J. Gimeno, M. Malik, "1072-216 Evaluation of QRS wave residuum and risk of sudden cardiac death," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 43, A121, 2004.
- [Kleiger, 1992] RE. Kleiger, PK. Stein, MS. Bosner, JN. Rottman, "Time domain measurements of heart rate variability," *Cardiology Clinics*, vol. 10, pp. 487-498, 1992.
- [Malik, 1990] M. Malik, J. Camm, "Heart rate variability," *Clin Cardiol*, vol. 13, pp. 570-576, 1990.
- [Taggart, 2005] P. Taggart, P. Sutton, C. Redfern, V.N. Batchvarov, K. Hnatkova, M. Malik, U. James, A. Joseph, "The effect of mental stress on the non-dipolar components of the T wave: modulation by hypnosis," *Psychosom Med*, vol. 67, pp. 376-83, 2005.

- [Taskforce, 1996] Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, "Heart rate variability—standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use." *Circulation*, vol. 93, pp. 1043-1065, 1996.
- [Whang, 2012] W. Whang, D. Shimbo, E.B. Levitan, J.D. Newman, P.M. Rautaharju, K.W. Davidson, P. Muntner, "Relations between QRS-T angle, cardiac risk factors, and mortality in the third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III)," *Am J Cardiol*, vol. 109, pp. 981-7, 2012.
- [Yamazaki, 2005] T. Yamazaki, V.F. Froelicher, J. Myers, S. Chun, P. Wang, "Spatial QRS-T angle predicts cardiac death in a clinical population," *Heart rhythm : the official journal of the Heart Rhythm Society*, vol. 2, pp. 73-8, 2005.
- [Zabel, 2000] M. Zabel, B. Acar, T. Klingenheben, M.R. Franz, S.H. Hohnloser, M. Malik, "Analysis of 12-lead T-wave morphology for risk stratification after myocardial infarction," *Circulation*, vol. 102, pp. 1252-7, 2000.

Chapitre 6 Sélection des descripteurs

De nombreux paramètres décrivant l'activité cardiaque et ses modulateurs ont pu être calculés à partir des enregistrements Holter présentés précédemment. Néanmoins, en raison du faible nombre d'individus présents dans la base de données disponible, l'utilisation de la totalité de ces descripteurs n'est pas envisageable. Ainsi, une sélection des descripteurs les plus pertinents pour une classification des patients en fonction de leur risque d'être victime d'arythmie(s) ventriculaire(s) a été mise en œuvre.

I Regroupement physiologique des descripteurs

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1.II, une arythmie ventriculaire est engendrée par les actions combinées de trois facteurs arythmogènes : le substrat myocardique, le système nerveux autonome et un déclencheur d'arythmie.

Un substrat myocardique favorable au déclenchement et au maintien d'une arythmie ventriculaire est le plus souvent caractérisé par une altération de la conductivité du tissu nodal et/ou de la contractilité des tissus myocardiques. Ces affections sont généralement la conséquence d'un infarctus du myocarde ou d'une cardiomyopathie dilatée. Parmi les descripteurs issus des enregistrements Holter, ceux qui permettent la caractérisation du substrat myocardique sont les paramètres décrivant la durée et la planéité de la systole ventriculaire (QRS residuum), les descripteurs de la diastole ventriculaire et de l'activité ventriculaire dans son ensemble ainsi qu'un indice d'ischémie.

Une tachyarythmie ventriculaire est le plus souvent déclenchée par une ou des extrasystole(s). Elle peut aussi être déclenchée par des extrasystoles ventriculaires complexes ainsi que par des tachycardies ventriculaires ou supraventriculaires, soutenues ou non.

Enfin, l'activité de modulation exercée par le système nerveux autonome (SNA) sur les deux facteurs arythmogènes précédents est caractérisée par des grandeurs qui décrivent le rythme cardiaque, la variabilité du rythme cardiaque et la turbulence du rythme cardiaque.

Les 45 descripteurs étudiés ont été regroupés dans le Tableau 4.

Tableau 4 : Descripteurs regroupés par facteur arythmogène

Substrat myocardique	Triggers	Système nerveux autonome
Durée du QRS	Extrasystole ventriculaire	Fréquence cardiaque moyenne
QRS Residuum	Doublet ventriculaire	Fréquence cardiaque maximum
Angle QRS-T	Salve ventriculaire	Fréquence cardiaque minimum
T-Wave Residuum	Bigéminisme ventriculaire	Intervalle N-N moyen
Amplitude de l'onde T	Trigéminisme ventriculaire	SDNN
Pente descendante de l'onde T	Tachycardie ventriculaire non soutenue	SDNN index
QTend corrigé	Tachycardie ventriculaire soutenue	SDANN
QT apex corrigé	Extrasystole supraventriculaire	SDSD
Décalage du segment ST	Doublet supraventriculaire	RMSSD
	Salve supraventriculaire	pNN30
	Bigéminisme supraventriculaire	pNN50
	Trigéminisme supraventriculaire	Index de variabilité
	Tachycardie supraventriculaire	Puissance Totale
		Très basses fréquences
		Basses fréquences
		Hautes fréquences
		HRV index
		HRV triangular index
		Poincaré SD1
		Poincaré SD2
		Poincaré Area
		Turbulence Onset
		Turbulence Slope

Le nombre d'exemples présents dans la base de données étant relativement faible et le nombre de descripteurs calculés étant assez important, les risques de sur ajustement²³ sont très

²³ Le sur ajustement est le phénomène par lequel un modèle décrit la variance des exemples d'apprentissage au détriment du processus sous-jacent à l'origine de ces exemples. Plus de détails sont disponibles page 85.

grands. En effet, le risque de surajustement est d'autant plus faible que le nombre de paramètres est petit devant le nombre d'exemples. Or, le nombre de paramètres croît (linéairement pour les modèles linéaires et les réseaux de neurones) avec le nombre de variables. Donc, le risque de surajustement croît avec le nombre de variables. Pour réduire les risques de surajustement, il est donc nécessaire de réduire le nombre de descripteurs utilisés.

II Sélection des descripteurs pertinents

Parmi les descripteurs « candidats » du Tableau 2, nous souhaitons conserver uniquement ceux qui ont une influence significative sur la prédiction de la classe à laquelle appartiennent les patients. Nous distinguons deux classes de patients : ceux pour lesquels l'utilité de l'implantation d'un DAI est confirmée en raison d'un risque important d'arythmies ventriculaires malignes, et les autres. Plus précisément, nous considérons, dans cette étude, que l'implantation est justifiée si le défibrillateur délivre au moins une thérapie appropriée durant les 6 mois de suivi. En effet, nous pouvons considérer que seuls ces patients ont tiré bénéfice de leurs DAI. Pour les autres, l'implantation aurait pu être, au minimum, retardée. Ainsi, deux groupes d'enregistrements Holter sont constitués : le premier est constitué des enregistrements des 44 patients ayant reçu une thérapie appropriée (groupe « positif ») pendant la période considérée, le second (« groupe négatif ») contenant 142 autres enregistrements.

La définition d'un indice de pertinence constitue la première étape de la sélection de descripteurs : toute variable candidate dont l'indice de pertinence est inférieur à un seuil fixé est rejetée, les autres variables candidates sont conservées.

Considérant les observations de la variable candidate x et de la grandeur à prédire y comme des réalisations de variables aléatoires X et Y , l'information mutuelle entre ces variables est définie par :

$$I(X, Y) = \iint p(X = x, Y = y) \log \frac{p(X = x, Y = y)}{p(X = x) p(Y = y)} dx dy$$

où $p_{X,Y}$, p_X et p_Y sont les densités de probabilité conjointe et marginales de X et Y . $I(X, Y)$ constitue une mesure du degré de dépendance entre les variables : elle est nulle si les deux variables sont indépendantes et elle est égale à l'entropie si les deux variables sont identiques. L'information mutuelle peut donc naturellement être utilisée comme indice de pertinence [Guyon, 2006].

Cependant, ne disposant que d'un nombre fini d'exemples, les intégrales ne sont pas calculables. De plus, étant donné la faible quantité d'exemples des deux classes, la probabilité conjointe ne peut être estimée avec précision.

Ainsi, un autre indice de pertinence, basé sur le rang des variables candidates dans le classement établi en fonction de leur coefficient de corrélation avec la grandeur à prédire, a été proposé [Dreyfus, 2008 ; Stoppiglia, 2003].

a Coefficient de corrélation

Soient U et V deux variables aléatoires de moyenne nulle, dont on connaît N réalisations $\{u_i, i = 1, \dots, N\}$ et $\{v_j, j = 1, \dots, N\}$. Le carré du coefficient de corrélation entre U et V est estimé par :

$$r_{U,V}^2 = \frac{\sum_{k=1}^N (u_k v_k)^2}{\sum_{k=1}^N u_k^2 \sum_{k=1}^N v_k^2}$$

Dans l'espace des observations, de dimension N , chacune des variables U et V est représentée par un vecteur dont les composantes sont les réalisations connues de ces variables. La grandeur $r_{U,V}^2$ est alors le carré du cosinus de l'angle $\theta_{U,V}$ formé par les vecteurs U et V dans cet espace :

$$r_{U,V}^2 = \cos^2 \theta_{UV} = \frac{(u \cdot v)^2}{(u \cdot u)(v \cdot v)}$$

où le symbole \cdot représente le produit scalaire dans l'espace des observations.

Lorsque les observations ne sont pas corrélées, les deux vecteurs sont orthogonaux. Le cosinus ainsi que le coefficient de corrélation entre ces deux vecteurs sont donc nuls. A l'inverse, lorsque les observations sont totalement corrélées, les vecteurs sont colinéaires. Le cosinus et le coefficient de corrélation entre ces deux vecteurs valent donc 1.

Ainsi, le coefficient de corrélation entre une variable candidate X , dont chaque composante x_k est l'une des N observations de la variable X et la grandeur à prédire Y , dont chaque composante y_k correspond à l'étiquette du patient k (1 s'il a reçu une thérapie de la part du DAI, 0 sinon) est donné, après avoir centré²⁴ les variables, par :

²⁴ Centrer une variable consiste à soustraire son espérance à chacune de ses valeurs initiales.

$$r_{X,Y}^2 = \frac{(x.y)^2}{(x.x)(y.y)}$$

b Classemement des variables candidates

Afin de sélectionner les variables candidates les plus pertinentes [Chen, 1989], au sens du coefficient de corrélation, pour la classification des enregistrements conduisant ou non à des arythmies ventriculaires traitées et pour s'affranchir de la dépendance mutuelle des descripteurs, le classement de ces variables a été établi par orthogonalisation de Gram-Schmidt [Björck, 1994].

Dans un premier temps, après avoir centré et réduit²⁵ chaque variable candidate et équilibré la base de données par duplication des exemples de la classe sous-représentée, les coefficients de corrélation $r_{X_i,Y}^2$ entre chaque variable candidate X_i et la grandeur à prédire Y sont calculés. La variable candidate X_s la plus fortement corrélée à Y est sélectionnée et l'ensemble des vecteurs représentant les autres variables candidates et Y sont projetées dans le sous-espace orthogonal à la variable X_s . Cette procédure de sélection et de projection des variables est répétée dans les sous-espaces successifs jusqu'à ce que chaque variable candidate ait été sélectionnée ou qu'un critère d'arrêt soit satisfait, comme, par exemple, lorsque l'estimation de la probabilité pour qu'un descripteur sonde soit mieux classé qu'une variable candidate devient supérieure à un risque de faux positif²⁶ prédéfini.

Ainsi, à l'issue de cette procédure, toutes les variables candidates ont été classées, les unes après les autres. La contribution des variables successivement prises en considération au vecteur représentatif de Y étant supprimée par les projections orthogonales, le classement des variables qui en résulte range donc les candidats par ordre de pertinence décroissante.

Les variables ayant été classées, il reste à choisir le rang dans le classement au-delà desquelles les variables candidates sont rejetées. La méthode de la variable sonde (ou *Random Probe Method*) a été proposée [Stoppiglia, 2003] à cet effet.

c Méthode de la variable sonde

Dans cette méthode, la sélection de variable repose sur la probabilité pour qu'une variable aléatoire soit mieux classée qu'une variable candidate.

²⁵ Réduire une variable consiste à diviser toutes ses valeurs par son écart type.

²⁶ Un faux positif est un résultat d'une prise de décision à deux choix (positif/négatif), déclaré positif, là où il est en réalité négatif.

Pour estimer cette probabilité, une variable non pertinente ou « variable sonde » est construite aléatoirement, ajoutée à l'ensemble des variables candidates et ordonnée selon la méthode précédemment exposée. Cette procédure est itérée (1 000 fois dans notre étude) et la fonction de répartition de la probabilité pour que la variable sonde soit mieux classée qu'une variable candidate est estimée. Enfin, la sélection des variables est opérée, avec un risque consenti de conserver une variable candidate moins bien classée qu'une variable sonde (risque de faux positif ou risque de première espèce) prédéterminé, comme schématisé pour un problème académique sur la Figure 36.

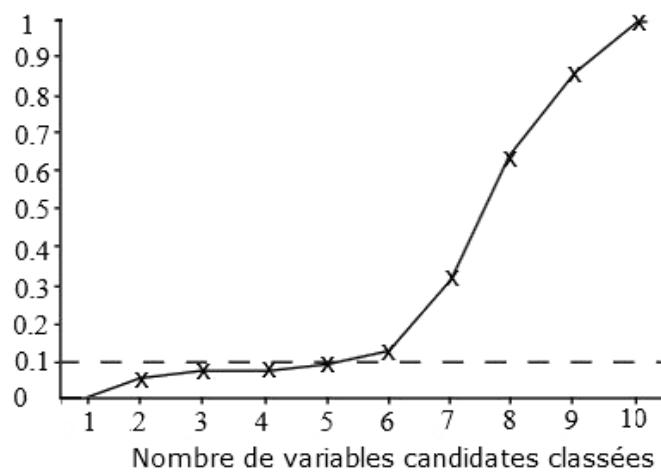


Figure 36 : Fonction de répartition de la probabilité pour qu'une variable sonde soit mieux classée qu'une variable candidate. Les cinq premières variables sont sélectionnées avec un risque de première espèce égal à 10%

La méthode présentée ci-dessus, basée sur le coefficient de corrélation linéaire, est une méthode linéaire de classement de données. Cependant, comme nous l'avons précisé précédemment, l'objectif de cette étude est de concevoir un classifieur non linéaire. Ainsi, afin d'introduire une part de non linéarité dans la méthode précédemment présentée, les variables candidates proposées à cette méthode sont, en plus des variables primaires (les descripteurs), des variables secondaires (produits deux à deux des descripteurs).

L'intérêt de tester les variables secondaires est illustré par le problème de classification suivant, extrait de [Dreyfus, 2008]. On dispose de quatre exemples, comme illustré Figure 37, appartenant à deux classes distinctes : la classe C_0 , représentée par des croix et ayant pour étiquette la valeur 0 et la classe C_1 , représentée par des cercles et ayant pour étiquette la valeur 1. Considérons les variables candidates primaires $z_1 = x_1$, $z_2 = x_2$ et la variable secondaire $z_3 = x_1 x_2$. Les vecteurs représentatifs des variables candidates sont, dans l'espace des observations :

$$z_1 = \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \\ -1 \\ 1 \end{pmatrix}; z_2 = \begin{pmatrix} 1 \\ 1 \\ -1 \\ -1 \end{pmatrix}; z_3 = \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \\ 1 \\ -1 \end{pmatrix} \text{ et le vecteur}$$

représentant la grandeur à modéliser est : $y = \begin{pmatrix} -1 \\ 1 \\ 1 \\ -1 \end{pmatrix}$.

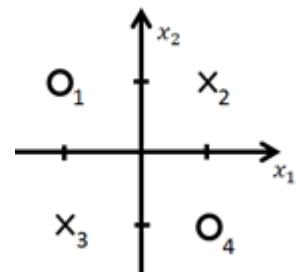


Figure 37 : Illustration de l'exemple démontrant l'intérêt des variables secondaires

Les coefficients de corrélation entre le vecteur représentatif de chacune des variables primaires et celui représentant la grandeur à modéliser sont nuls, en effet $(z_1y)^2 = 0$ et $(z_2y)^2 = 0$. Ainsi, aucune des deux variables primaires, prise séparément, n'est pertinente pour la modélisation de y . Cependant, le coefficient de corrélation entre z_3 et y est égal à 1, ce qui implique que la variable secondaire détermine entièrement le modèle. Le modèle $g(x, w) = x_1x_2$ sépare complètement les exemples des deux classes car $\text{sgn}(g(x, w)) = 1$ pour les exemples de la classe C_1 et $\text{sgn}(g(x, w)) = -1$ pour les exemples de la classe C_0 .

Cependant, ce problème de classification peut être résolu à l'aide des variables primaires z_1 et z_2 si un modèle non linéaire en ses paramètres, tel qu'un classifieur polynomial ou un réseau de neurones, est mis en œuvre. Les variables primaires z_1 et z_2 doivent alors être considérées comme pertinentes par la méthode de sélection en tant que composantes d'une variable secondaire pertinente.

Ainsi, dans cette étude, dans chacun des trois groupes de descripteurs présentés dans le Tableau 4, les variables primaires et secondaires les plus pertinentes, avec un risque de première espèce $\alpha = 10\%$, ont été sélectionnées par la méthode de la variable sonde. L'utilisation du risque α a pour avantage de ne prendre en considération, pour la sélection de variables, que la pertinence des descripteurs, sans introduire une contrainte supplémentaire telle qu'aurait pu l'être, par exemple, un nombre prédéterminé de descripteurs à conserver par groupe. Par ailleurs, cette valeur du risque consenti a été choisie afin de réduire significativement le nombre de descripteurs sélectionnés tout en conservant les descripteurs apparaissant comme les plus pertinents, avec un risque d'erreur relativement faible. A l'issue de ces sélections, dans chaque groupe de descripteurs, seules les variables primaires sélectionnées ainsi que celles composant une variable secondaire sélectionnée ont été conservées et utilisées pour la construction du classifieur par réseau de neurones.

Les résultats de cette sélection de variables sont présentés page 99.

Suite à cette sélection de descripteurs, une procédure novatrice de conception et d'évaluation de classifieurs a été proposée et suivie, notamment dans le cadre d'un classifieur ad hoc capitalisant sur des connaissances physiologiques de l'arythmogénèse, comme présenté dans le chapitre suivant.

III Références

- [Björck, 1994] A. Björck, "Numerics of Gram-Schmidt orthogonalisation," *Linear Algebra and its Applications*, vol. 197-198, pp. 297-316, 1994.
- [Chen, 1989] S. Chen, S.A. Billings, W. Luo, "Orthogonal least squares methods and their application to non-linear system identification," *International Journal of Control*, vol. 50, pp. 1873-1896, 1989.
- [Dreyfus, 2008] G. Dreyfus, J.M. Martinez, M. Samuelides, M.B. Gordon, F. Badran, S. Thiria, Apprentissage statistique: Réseaux de neurones - Cartes topologiques - Machines à vecteurs supports: Eyrolles, 2011.
- [Guyon, 2006] I. Guyon, Feature Extraction: Foundations and Applications: Springer, 2006.
- [Stoppiglia, 2003] H. Stoppiglia, G. Dreyfus, R. Dubois, Y. Oussar, "Ranking a random feature for variable and feature selection," *J. Mach. Learn. Res.*, vol. 3, pp. 1399-1414, 2003.

Chapitre 7 Conception du classifieur

A l'aide des descripteurs pertinents sélectionnés par la méthode décrite dans le chapitre précédent, notre objectif est de construire un outil de classification automatique qui s'appuie à la fois sur les données disponibles et sur les connaissances physiologiques de la genèse des arythmies ventriculaires, à savoir l'implication des trois facteurs arythmogènes : le substrat myocardique, l'élément déclencheur d'arythmies et le système nerveux autonome. Le type de classifieur non linéaire retenu pour cette analyse est un réseau de neurones qui estime, à partir des descripteurs de l'enregistrement Holter sélectionnés, la probabilité, pour un patient, d'être victime d'une arythmie ventriculaire maligne durant les 6 mois suivant l'examen Holter.

I Réseau de neurones artificiels

Dans ce paragraphe, le formalisme des réseaux de neurones artificiels n'est présenté que de manière succincte, l'accent étant mis sur les algorithmes spécifiques utilisés dans cette étude. Une présentation plus exhaustive des propriétés et applications des réseaux de neurones est consultable dans [Dreyfus, 2008].

a Neurone formel

Un neurone formel est une fonction paramétrée, non linéaire, bornée, d'une ou plusieurs variables. Les neurones les plus couramment utilisés sont des fonctions de la forme :

$$y(x_0, x_1, \dots, x_n) = \varphi \left(\sum_{i=0}^n w_i x_i \right)$$

où $\{x_i, i = 1, \dots, n\}$ sont les variables du neurone, $\{w_i, i = 1, \dots, n\}$ sont ses paramètres et $x_0 = 1$ (x_0 est le « biais » du neurone). Il est commode de représenter graphiquement un neurone comme indiqué sur la Figure 38.

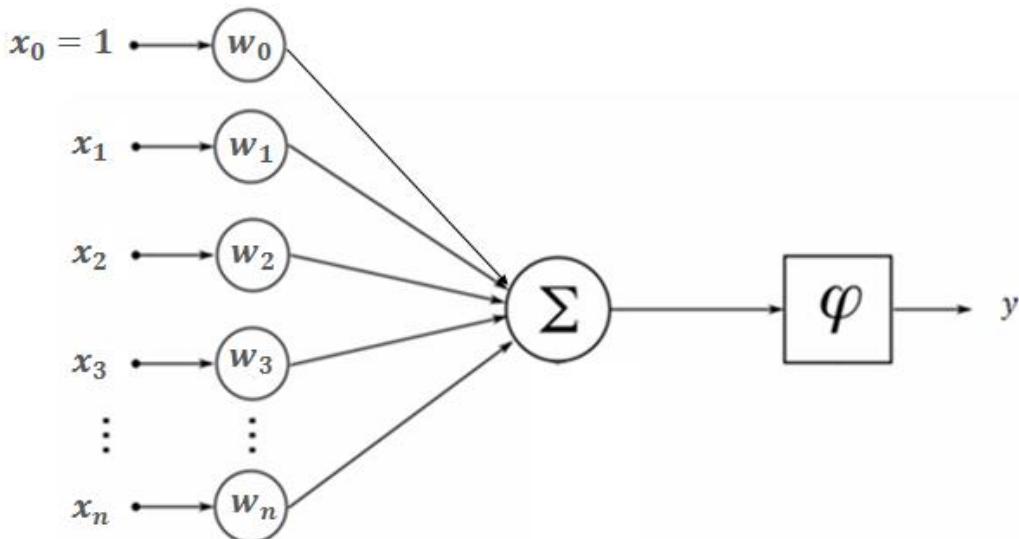


Figure 38 : Structure d'un neurone formel

b Réseau de neurones à une couche cachée

Un réseau de neurones est une composition de fonctions neurones définies dans le paragraphe précédent. Plusieurs types de composition sont possibles : réseau bouclé ou non²⁷, réseau à une ou plusieurs sorties, etc.

Nous utilisons dans ce travail des réseaux de type « perceptron multicouche », qui réalisent une fonction (linéaire ou non) d'une combinaison linéaire de fonctions neurones (appelées « neurones cachés ») des entrées du réseau (Figure 39) :

$$y_{RN}(x_0, \dots, x_n) = \varphi \left[\sum_{i=0}^j w_{j+1,i} \varphi_i \left(\sum_{k=0}^n w_{ik} x_k \right) \right]$$

où $\{x_0, \dots, x_n\}$ sont les entrées du réseau (avec $x_0 = 1$), $\{\varphi_i, i = 1, \dots, j\}$ sont les sorties des neurones cachés (avec $\varphi_0 = 1$), w_{kl} est le paramètre associé à la variable l du neurone k .

Si la fonction $\varphi(\cdot)$ est la fonction identité, et si les fonctions $\varphi_i(\cdot)$ sont des fonctions sigmoïdes, le réseau est un approximateur universel parcimonieux : toute fonction suffisamment régulière, bornée dans le domaine de variation des variables, peut être approchée uniformément dans ce domaine, avec une précision arbitraire, par un réseau comportant un nombre fini de neurones cachés (approximation universelle) ; de plus, le nombre de paramètres d'un réseau de

²⁷ Un réseau de neurones est dit « non bouclé » si l'information circule des entrées vers les sorties sans « retour en arrière », c'est à dire sans qu'une des sorties d'un neurone soit reliée à l'entrée d'un neurone situé en amont.

neurones varie linéairement avec le nombre de variables, alors qu'il varie exponentiellement pour un approximateur linéaire en ses paramètres tel qu'un polynôme (parcimonie). Comme nous l'avons indiqué au paragraphe e du Chapitre 4, le risque de surajustement est d'autant plus faible que le rapport du nombre de paramètres au nombre d'exemples est faible ; un modèle parcimonieux, comme un réseau de neurones par exemple, est donc moins sujet au surajustement qu'un modèle possédant de nombreux paramètres.

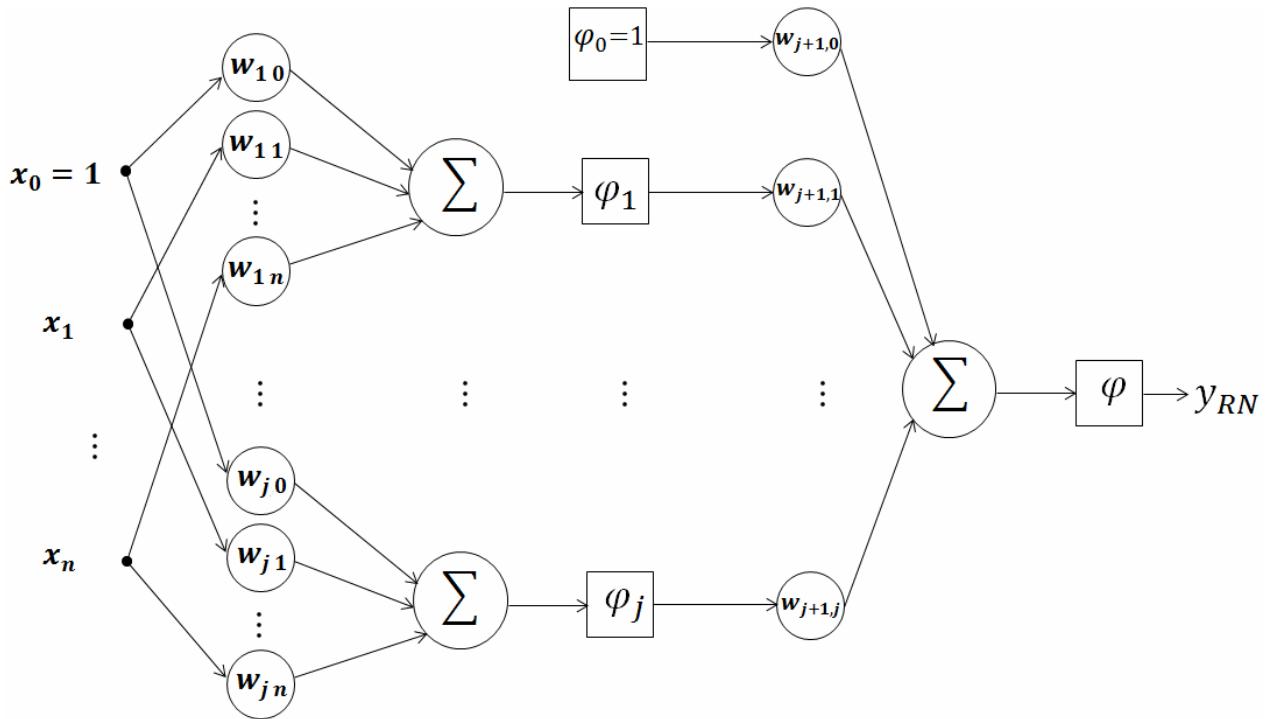


Figure 39 : Un réseau de neurones à une couche cachée

Dans le cadre de notre étude, les réseaux de neurones sont utilisés pour réaliser la classification des enregistrements Holter selon leur classe d'appartenance : classe des enregistrements de patients ayant subi au moins une arythmie ventriculaire traitée et classe des autres enregistrements.

II Apprentissage d'un réseau de neurones

L'apprentissage d'un réseau de neurones a pour but d'estimer les paramètres du réseau à partir des données disponibles.

Il est nécessaire de n'utiliser qu'une partie de la base de données, préalablement centrées réduites, pour effectuer l'apprentissage du réseau et sélectionner le nombre de neurones cachés : l'ensemble d'apprentissage/validation. Les autres exemples constituent l'ensemble de test : ils sont utilisés pour estimer les capacités de généralisation du modèle.

Comme nous l'avons rappelé dans le Chapitre 4, l'apprentissage du réseau est réalisé par minimisation d'une fonction de coût.

a Fonction de coût

L'erreur quadratique moyenne (EQM) est la moyenne, sur tous les exemples x_i de l'ensemble d'apprentissage X , des carrés des erreurs de modélisation, c'est-à-dire des carrés des différences entre les valeurs de la grandeur d'intérêt prédites par le modèle $\varphi(x_i)$ et ses valeurs observées expérimentalement y_i :

$$J = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N (y_i - \varphi(x_i))^2$$

L'erreur quadratique moyenne est le plus souvent utilisée lorsque le modèle doit prédire une grandeur continue. Dans le cadre d'un problème de classification à deux classes, la grandeur à prédire est une variable binaire : 0 si l'exemple appartient à la classe C_0 ou 1 si l'exemple appartient à la classe C_1 . Néanmoins, si l'on estime les paramètres d'un réseau de neurones à partir de ces données, celui-ci fournit une estimation de la probabilité *a posteriori* de la classe C_1 [Gish, 1990 ; Richard, 1991 ; Lippmann, 1994].

b Minimisation de la fonction de coût

Le réseau de neurones n'étant pas linéaire en ses paramètres, la fonction de coût n'est pas quadratique par rapport à ceux-ci. On utilise donc des méthodes itératives d'optimisation non linéaires. Dans la présente étude, la minimisation a été effectuée en deux étapes : une descente de gradient qui permet d'approcher un minimum, suivie de la mise en œuvre de la méthode BFGS [Broyden, 1970] qui, faisant intervenir la courbure de la fonction à minimiser (estimation itérative du Hessien inverse), permet d'atteindre rapidement ce minimum.

Cependant, l'algorithme étant itératif, son point de convergence peut être un minimum local de la fonction de coût. Ainsi, la procédure de minimisation de la fonction coût est répétée à partir de différentes initialisations des paramètres afin d'identifier le minimum global de la fonction de coût.

c Sur ajustement

Comme nous l'avons indiqué dans le paragraphe b, toute fonction suffisamment régulière peut être approchée avec une erreur arbitraire par un réseau de neurones décrit plus haut, possédant un nombre fini de neurones cachés.

Cependant, se pose le problème du sur ajustement présenté dans le Chapitre 4 et étudié, dans le cas des réseaux de neurones, par Geman [Geman, 1992].

Dans cette étude, contraints par le petit nombre d'exemples disponibles, nous avons adopté la méthode de régularisation par la modération des poids dont le paramètre de régularisation λ a été déterminé par validation croisée.

III Détermination du nombre de neurones cachés d'un réseau de neurones par validation croisée

Le nombre de neurones cachés présents dans un réseau détermine la complexité du modèle, donc sa capacité à généraliser.

Comme nous l'avons présenté dans le paragraphe f du Chapitre 4, la complexité optimale du modèle est déterminée par validation croisée. Dans notre étude, la sélection du nombre de neurones cachés a été réalisée à l'aide de la méthode de validation croisée à 10 plis.

Le nombre optimal de neurones cachés déterminé, l'apprentissage du modèle final est effectué à l'aide de tous les exemples de l'ensemble d'apprentissage/validation. Comme nous l'avons vu précédemment, l'apprentissage dépendant de l'initialisation des paramètres du réseau de neurones, on effectue l'apprentissage de plusieurs réseaux possédant le nombre optimal de neurones cachés et l'on calcule l'erreur quadratique moyenne réalisée sur la base d'apprentissage/validation. Le modèle obtenant les meilleures performances d'apprentissage est alors sélectionné. Ensuite, les performances de ce modèle doivent être estimées. Ces différentes étapes sont schématisées sur la Figure 40.

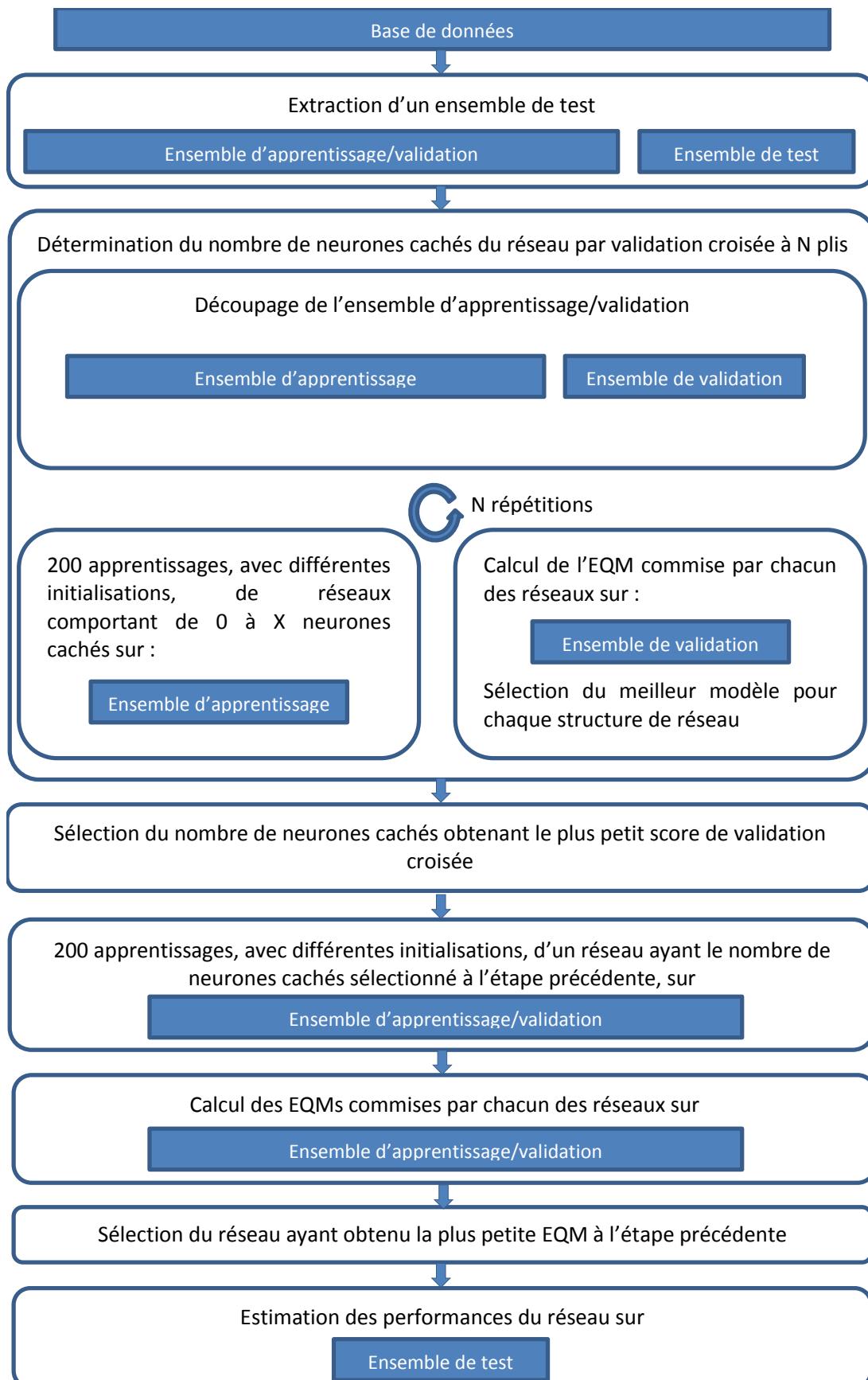


Figure 40 : Schéma résumant les différentes étapes de la construction d'un modèle.

IV Estimation des performances d'un classifieur – Méthode du test croisé

Comme nous l'avons vu au début du paragraphe II, la base de données est généralement scindée en deux : l'ensemble d'apprentissage/validation (qui, dans le cadre de la validation croisée, est lui-même partitionné en N plis) et l'ensemble de test, qui est utilisé pour estimer les performances de généralisation du modèle.

Compte tenu du petit nombre de données disponibles pour cette étude et malgré l'utilisation de la validation croisée, les risques d'ajustement du modèle aux spécificités des exemples d'apprentissage/validation, entraînant une mauvaise généralisation du modèle construit, sont grands. Afin de mesurer la variabilité des performances de nos classificateurs, leur estimation a été effectuée à l'aide d'une méthode originale, dite de « test croisé ».

Selon cette méthode, qui combine conception et test de modèles, l'ensemble de *tous les exemples disponibles* est partitionné en N_T plis disjoints ; dans le même esprit que la validation croisée, mais avec un objectif différent, un modèle est conçu par validation croisée en utilisant $N_T - 1$ plis comme ensemble d'apprentissage/validation (lui-même partitionné en N_{VC} plis de validation croisée), et il est testé sur le pli restant. La procédure est itérée N_T fois de manière à ce que tous les exemples disponibles soient utilisés en test une fois et une seule ; cette méthode consiste donc en N_T itérations de la procédure présentée Figure 40 et peut être résumée par le pseudo-code suivant :

Partitionner l'ensemble E de tous les exemples en N_T sous-ensembles disjoints

Tant que $i \leq N_T$

Retirer les exemples du sous-ensemble i de l'ensemble des exemples

Partitionner l'ensemble des autres exemples en N_{CV} ensembles disjoints

Concevoir un modèle par validation croisée

Estimer ses performances de test sur les exemples du sous-ensemble i

Réintégrer les exemples du sous-ensemble i dans l'ensemble E

Fin

Fin

On dispose ainsi de N_T modèles différents, qui peuvent avoir des nombres de neurones cachés différents puisqu'ils ont été conçus à l'aide d'ensembles d'apprentissage/validation

différents, et l'on dispose donc de N_T estimations du nombre optimal de neurones cachés et de N_T ensembles d'indicateurs de performances. On peut estimer la moyenne et l'écart-type de chacune de ces grandeurs, donc connaître leur ordre de grandeur et leur variabilité.

Les performances d'un classifieur à deux classes sont ici représentées par sa matrice de confusion, dont les termes, estimés sur les éléments de l'ensemble de test, permettent de calculer des indicateurs de performances : valeur prédictive positive et négative, sensibilité et spécificité (Tableau 5). Néanmoins, durant la construction du classifieur, ses performances seront vues sous l'angle de l'erreur quadratique moyenne commise, paramètre qui est optimisé au cours de l'apprentissage.

Tableau 5 : Matrice de confusion et indicateurs de performances (sensibilité, spécificité, valeur prédictive positive et négative)

		Classe réelle de l'exemple		
		C_1	C_0	
Classe attribuée à l'exemple	C_1	Vrai Positif (VP)	Faux Positif (FP)	Valeur Prédictive Positive = $\frac{VP}{VP + FP}$
	C_0	Faux Négatif (FN)	Vrai Négatif (VN)	Valeur Prédictive Négative = $\frac{VN}{VN + FN}$
		Sensibilité = $\frac{VP}{VP + FN}$	Spécificité = $\frac{VN}{VN + FP}$	

V Conception du classifieur

Dans cette étude, nous avons conçu deux types de classificateurs : un perceptron multicouche à une couche cachée d'une part, et, d'autre part, un « classificateur ad hoc », dont la structure met à profit les connaissances physiologiques de la genèse des arythmies ventriculaires.

a Perceptrons multicouche

Nous avons utilisé pour entrées de ce réseau de neurones les descripteurs sélectionnés selon la méthode présentée dans le Chapitre 6. La tâche du réseau est d'estimer la probabilité *a posteriori* d'appartenance d'un patient au groupe positif, comme décrit dans le paragraphe b du présent chapitre. Dix classificateurs conventionnels, relativement aux dix plis de test croisé, ont été conçus et testés par la méthode de test croisé décrite dans le paragraphe précédent.

b Classificateurs ad hoc

La structure des classificateurs ad hoc que nous avons conçus repose sur le regroupement des variables en trois sous-ensembles de paramètres décrivant respectivement les trois facteurs nécessairement impliqués dans la genèse d'une arythmie : le substrat myocardique, le système nerveux autonome et les déclencheurs d'arythmies.

Dans la construction des classificateurs ad hoc, la taxinomie des descripteurs présentée dans le Chapitre 6 a été conservée : pour chacun des trois groupes de descripteurs, nous avons construit un « sous-réseau de neurones » et la sortie du réseau ad hoc est estimée par la somme pondérée des estimations produites par ces trois sous-réseaux, la pondération étant estimée par apprentissage. Les trois sous-réseaux ont été conçus par la procédure de test croisée décrite dans le paragraphe précédent. La structure d'un réseau ad hoc est schématisée sur la Figure 41.

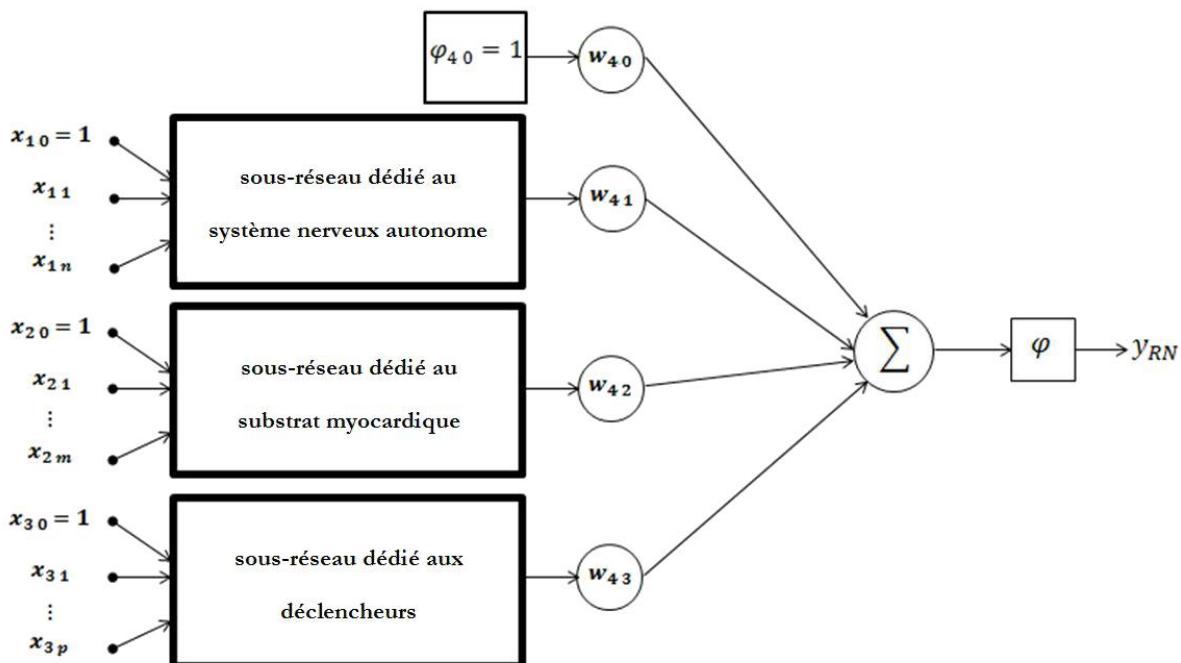


Figure 41 : Représentation schématique de la structure d'un réseau ad hoc avec n, m et p variables pour le premier, deuxième et troisième sous-réseau, respectivement.

VI Références

- [Broyden, 1970] C. G. Broyden, "The Convergence of a Class of Double-rank Minimization Algorithms 1. General Considerations," *IMA Journal of Applied Mathematics*, vol. 6, pp. 76-90, 1970.
- [Cybenko, 1989] G. Cybenko, "Approximation by superpositions of a sigmoidal function," *Mathematics of Control, Signals and Systems*, vol. 2, pp. 303-314, 1989.
- [Dreyfus, 2008] G. Dreyfus, J.M. Martinez, M. Samuelides, M.B. Gordon, F. Badran, S. Thiria, Apprentissage statistique: Réseaux de neurones - Cartes topologiques - Machines à vecteurs supports: Eyrolles, 2011.
- [Geman, 1992] S. Geman, E. Bienenstock, R. Doursat, "Neural Networks and the Bias/Variance Dilemma," *Neural Computation*, vol. 4, pp. 1-58, 1992.
- [Gish, 1990] H. Gish, "A probabilistic approach to the understanding and training of neural network classifiers," *Acoustics, Speech, and Signal Processing*, vol. 3, pp. 1361-1364 1990.
- [Krogh, 1992] A. Krogh and J. Hertz, "A Simple Weight Decay Can Improve Generalization," *Advances in Neural Information Processing Systems*, pp. 950-957, 1992.
- [Lippmann, 1994] R.P. Lippmann, "Neural Networks, Bayesian a posteriori Probabilities, and Pattern Classification," *From Statistics to Neural Networks*, vol. 136, pp. 83-104, 1994.
- [Plutowski, 1994] M. Plutowski, S. Sakata, H. White, "Cross-validation estimates IMSE," *Adv. In neural inf. Processing syst.*, vol.6, pp. 391-398, 1994.
- [Richard, 1991] M. D. Richard and R. P. Lippmann, "Neural Network Classifiers Estimate Bayesian a posteriori Probabilities," *Neural Computation*, vol. 3, pp. 461-483, 1991.

Chapitre 8 Résultats

Les résultats que nous présentons ici ont été obtenus à l'aide de la base de données étiquetées, présentée dans le Chapitre 4. Pour rappel, cette base est composée de 186 enregistrements Holter préimplantatoires de 30 minutes réalisés chez des patients pour lesquels l'implantation d'un DAI en prévention primaire a été recommandée. Cette base de données contient 44 enregistrements de patients ayant été victimes d'arythmies ventriculaires nécessitant une thérapie de la part du DAI durant les 6 mois suivant l'implantation (groupe positif) et de 142 enregistrements de patients n'ayant pas été sujets aux arythmies ventriculaires malignes durant la période de suivi (groupe négatif).

I Sélection de variables

Comme nous l'avons expliqué dans le Chapitre 6, la réduction du nombre de descripteurs a été nécessaire pour réduire le risque de surajustement du modèle. Pour ce faire, nous avons regroupé les descripteurs en fonction du type de facteur arythmogène qu'ils décrivent, comme présenté dans le Tableau 4, et, dans chacun de ces trois groupes de descripteurs, la sélection de variables pertinentes a été effectuée par la méthode de la variable sonde présentée page 84. Ainsi, dans chaque groupe de descripteurs, la fonction de répartition de la probabilité pour qu'une variable non pertinente soit mieux classée qu'une variable candidate a été estimée, comme illustré sur la Figure 42 dans le cas des descripteurs du substrat myocardique. Ensuite, les variables primaires et secondaires mieux classées qu'une variable sonde ont été sélectionnées, en admettant un risque $\alpha = 10\%$ de conserver une variable candidate alors qu'elle n'est pas pertinente (Figure 43). Enfin, seules les variables primaires retenues ou participant à une variable secondaire retenue ont été sélectionnées pour la suite de notre étude.

Ainsi, sept descripteurs parmi les neuf candidats caractérisant le substrat myocardique, cinq variables parmi les treize triggers candidats et six des vingt-trois variables décrivant le système nerveux autonome ont été retenus (Tableau 6).

Cependant, en raison des limites de notre base de données, et plus particulièrement du niveau de bruit de certains enregistrements ainsi que de la faible durée des enregistrements, certains descripteurs morphologiques sélectionnés et la turbulence onset (dont l'estimation nécessite la présence d'au moins cinq extrasystoles isolées) n'ont parfois pas pu être estimés.

À l'issue de la sélection de variables pertinentes, cent-sept enregistrements Holter ont pu être conservés. Parmi ces enregistrements, vingt-neuf font partie du groupe positif et soixante-dix-huit du groupe négatif.

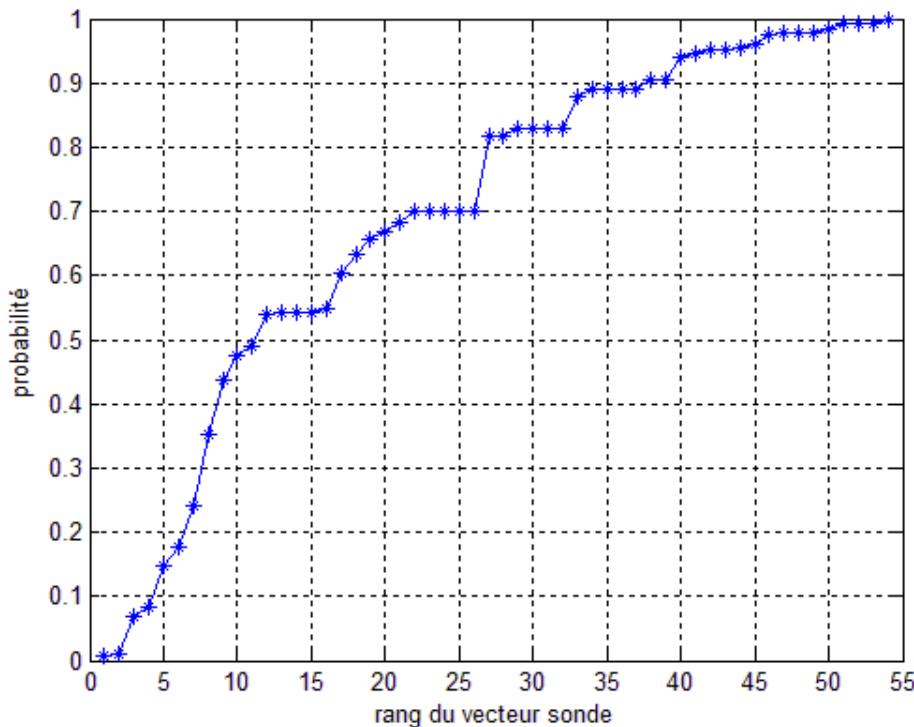


Figure 42 : Fonction de répartition de la probabilité pour qu'une variable sonde soit mieux classée qu'une variable candidate dans le cas des descripteurs du substrat myocardique

Tableau 6 : Descripteurs sélectionnés par la méthode de la variable sonde

Substrat myocardique	Déclencheurs d'arythmies	Système nerveux autonome
QRS Residuum	Bigéminalme ventriculaire	Intervalle N-N moyen
Angle QRS-T	Trigéminalme ventriculaire	Fréquence cardiaque minimum
T-Wave Residuum	Tachycardie ventriculaire soutenue	SDANN
Pente descendante de l'onde T	Extrasystole supraventriculaire	Index de variabilité
QTend corrigé	Doublet supraventriculaire	Poincaré SD2
QT apex corrigé		Turbulence Onset
Décalage du segment ST		

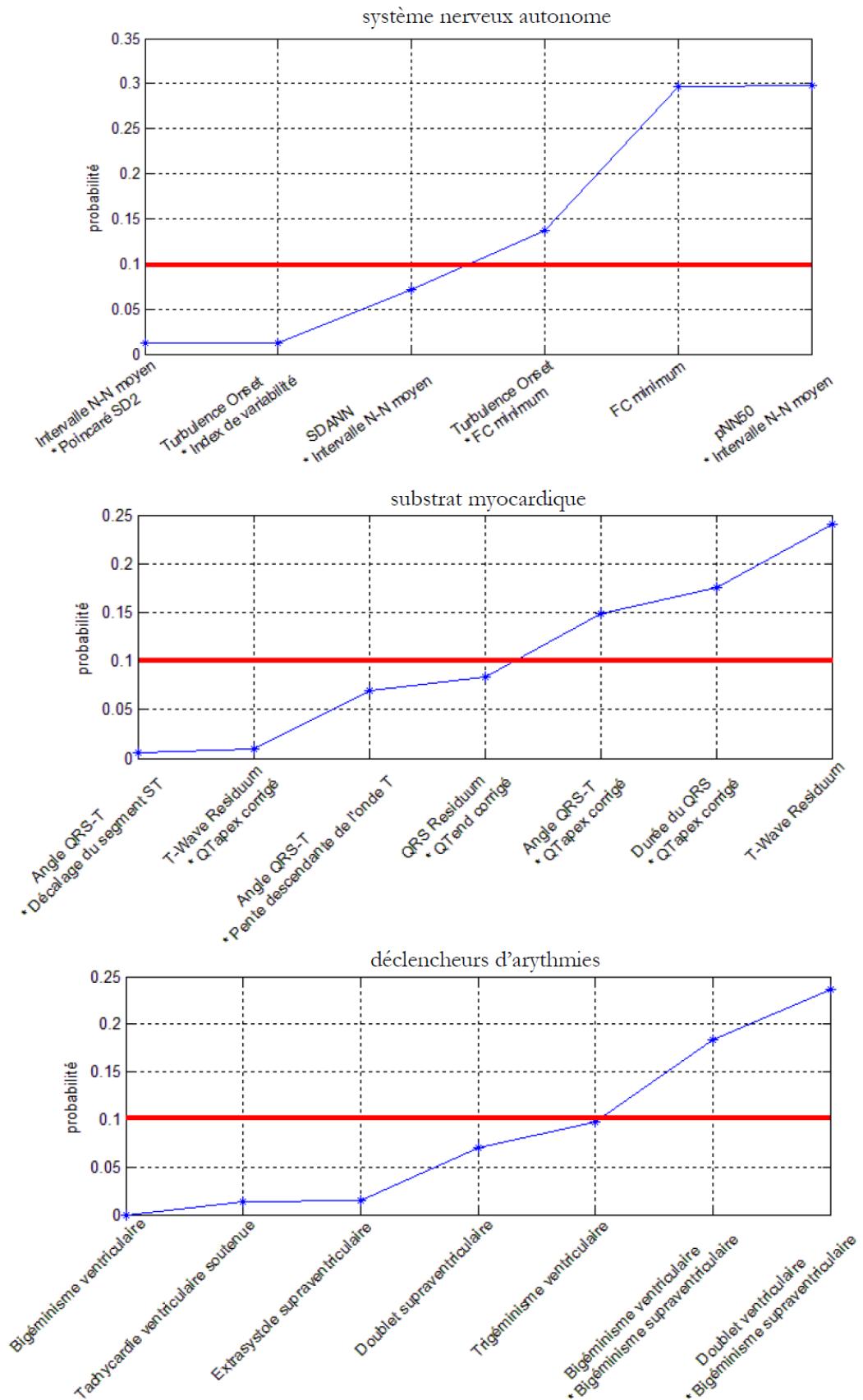


Figure 43 : Fonctions de répartition de la probabilité pour qu'un vecteur sonde soit mieux classé qu'une variable candidate dans les trois sous-groupes de descripteurs

À l'aide des descripteurs pertinents ainsi sélectionnés, et en appliquant la méthode du test croisé, qui, pour rappel, consiste en la répétition de la procédure conventionnelle au cours de laquelle la complexité du modèle est sélectionnée par validation croisée, nous avons conçu et évalué les classificateurs conventionnels et ad hoc.

II Classificateurs conventionnels

a Apprentissage sans régularisation

Les réseaux de neurones testés comportent de 0 à 5 neurones cachés. Nous n'avons pas mis en œuvre de réseaux comportant plus de 5 neurones cachés en raison du nombre de paramètres à ajuster que cela implique. En effet, notre base de données totale ne comporte que cent-sept exemples, alors qu'un réseau de neurones à dix-huit entrées, cinq neurones cachés et un unique neurone de sortie, comporte $(18 + 1) \times 5 + (5 + 1) \times 1 = 101$ paramètres à ajuster. Ce nombre est du même ordre de grandeur que le nombre d'exemples, ce qui crée un risque de surajustement très important pour des modèles dont l'apprentissage est effectué sans régularisation.

Les réseaux de neurones à une couche cachée obtenant le meilleur score de validation croisée, pour chaque ensemble de test croisé, sont ceux comportant cinq neurones cachés, comme illustré Figure 44 pour trois tests pris au hasard.

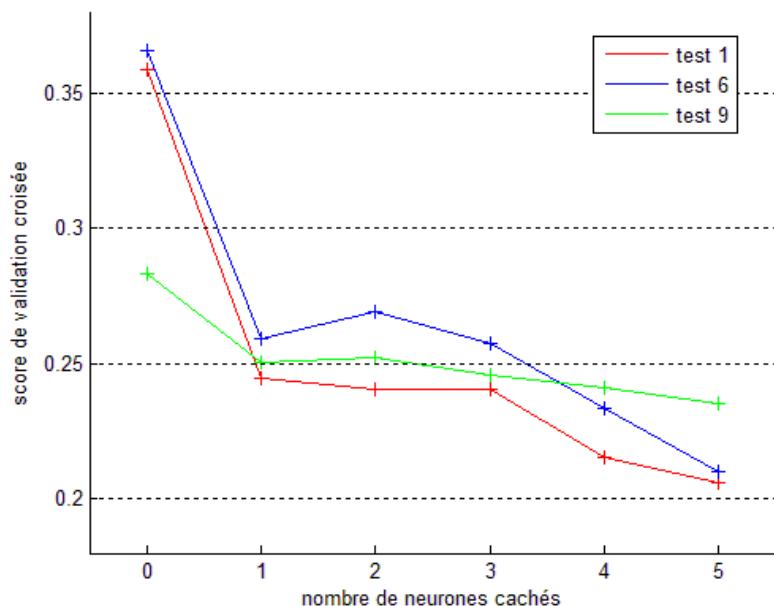


Figure 44 : Scores de validation croisée des réseaux, présentés pour trois ensembles de test, en fonction du nombre de neurones cachés qu'ils comportent.

Les EQMs moyennes commises en apprentissage et en validation, par les réseaux à cinq neurones cachés ainsi que les valeurs d'EQM obtenues en test, sont présentées sur la Figure 45. La différence importante entre ces EQMs d'apprentissage et de validation/test est un indice fort de sur-apprentissage qui nous a conduits à mettre en œuvre une méthode de régularisation : la modération des poids (weight decay).

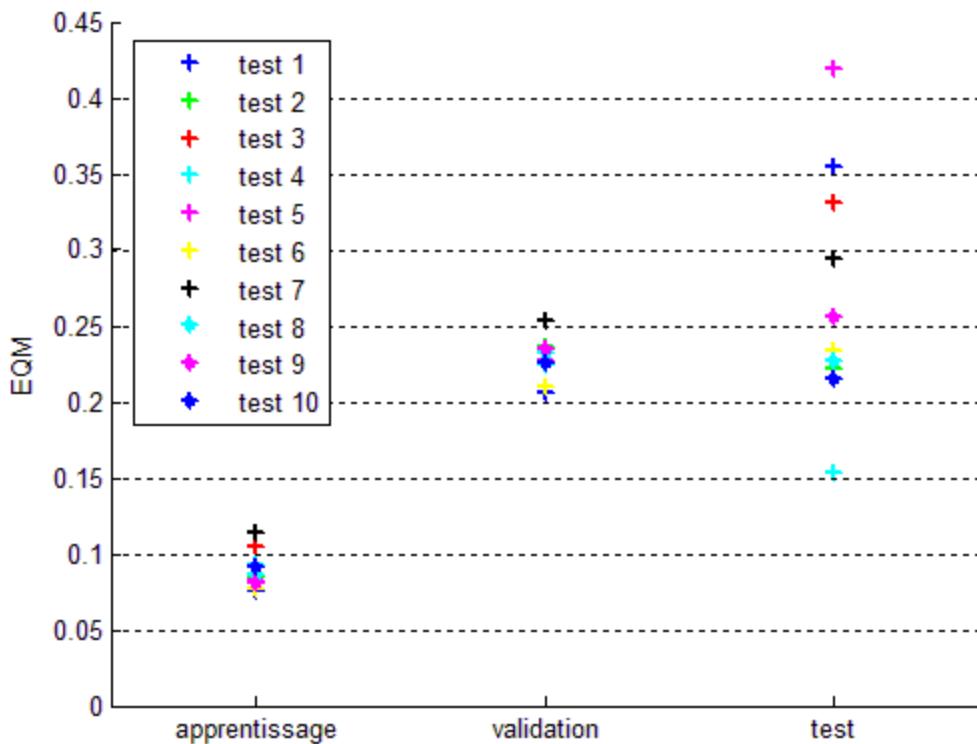


Figure 45 : Représentation des EQM réalisées en apprentissage, en validation et en test, par les réseaux construits selon la méthode de test croisé sans régularisation.

Afin de pouvoir ultérieurement évaluer l'impact de la méthode de régularisation sur les performances des classificateurs, la moyenne des performances obtenues en test par les dix classificateurs sans régularisation sont présentées dans le Tableau 7.

Tableau 7 : Performances des classificateurs conventionnels sans régularisation

Moyenne \pm écart type des performances des dix classificateurs construits	
Valeur Préditive Négative	$0,6685 \pm 0,1182$
Valeur Préditive Positive	$0,1926 \pm 0,2008$
Sensibilité	$0,2333 \pm 0,2250$
Spécificité	$0,6036 \pm 0,1846$

b Apprentissage avec régularisation

La construction des classificateurs conventionnels, avec régularisation par modération des poids, nécessite non seulement la détermination du nombre de neurones cachés (N_{NC}) du réseau de neurones mais également celle du paramètre de régularisation λ . Ces deux paramètres ont été conjointement déterminés par validation croisée. Nous avons testé les valeurs suivantes pour le paramètre de régularisation : $\lambda = 0,05 ; 0,10$ et $0,15$ avec un N_{NC} variant de 0 à 5.

À l'issue des procédures de validation croisée, le paramètre de régularisation, sélectionné pour chacun des dix modèles construits, était $\lambda = 0.05$. Le nombre de neurones cachés sélectionné variait entre 3 et 5 (Figure 46). À titre informatif, nous avons aussi représenté le score de validation croisée de réseaux ayant appris sans régularisation.

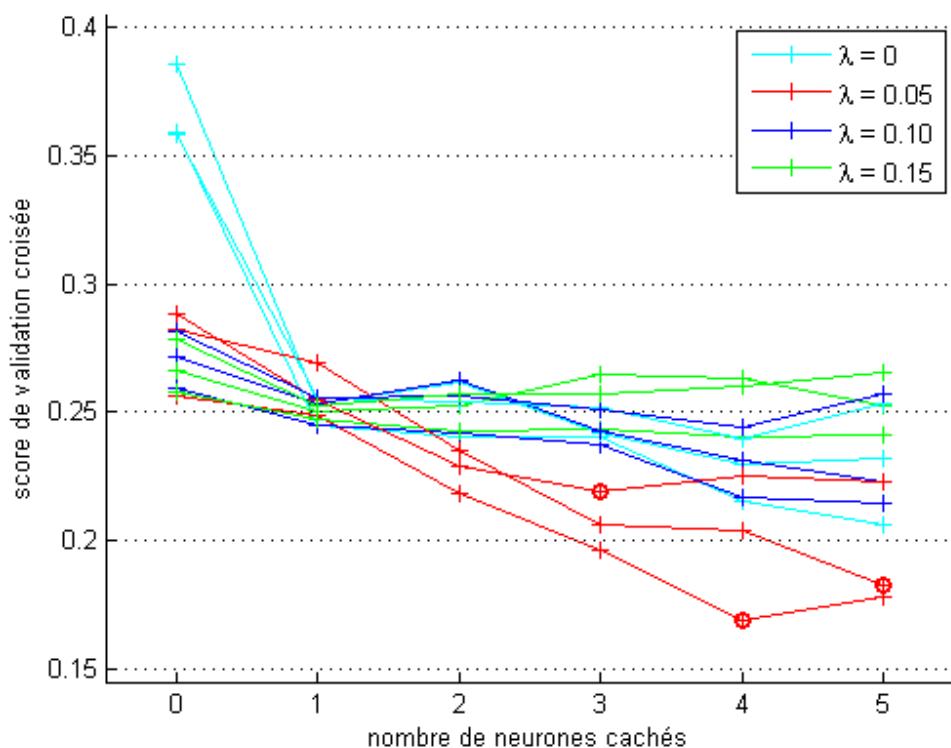


Figure 46 : Scores de validation croisée des réseaux, sur trois ensembles de test, en fonction du nombre de neurones cachés qu'ils comportent ; $\lambda = 0$ correspondant aux apprentissages sans régulation

L'impact de la régularisation sur les EQMs d'apprentissage et de validation/test n'est pas notable. Les EQMs moyennes commises par les modèles construits et testés sur les mêmes exemples que précédemment, sont présentées Figure 47.

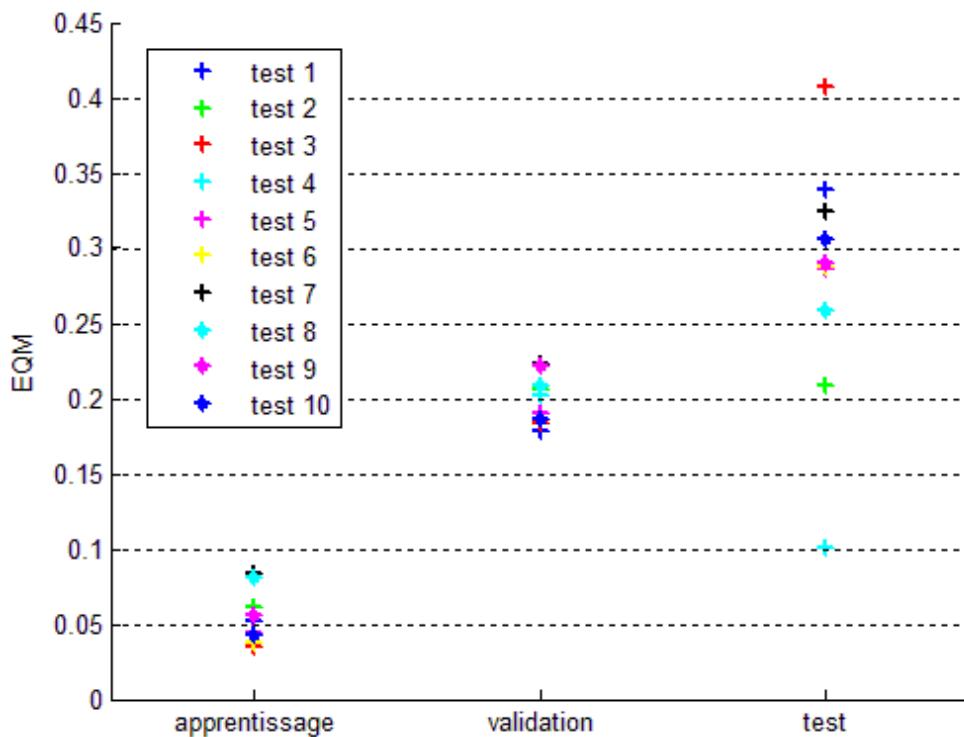


Figure 47 : Représentation des EQM réalisées en apprentissage, en validation et en test, par les réseaux construits selon la méthode de test croisé avec régularisation.

La moyenne des performances obtenues par les dix classificateurs conventionnels, construits selon la méthode de test croisé avec régularisation, sur les plis de test correspondants sont présentées dans le Tableau 8.

Tableau 8 : Performances moyennes des classificateurs conventionnels

	Moyenne \pm écart type des performances des dix classificateurs construits
Valeur Préditive Négative	$0,7268 \pm 0,1068$
Valeur Préditive Positive	$0,2600 \pm 0,3373$
Sensibilité	$0,2667 \pm 0,3063$
Spécificité	$0,7196 \pm 0,1626$

Afin d'estimer le gain apporté par la modération des poids, nous avons réalisé un test des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés avec pour hypothèse nulle (H_0) le fait que la différence moyenne entre le nombre d'enregistrements bien classés par les classificateurs, sur chaque ensemble de test, conçus avec et sans régularisation est nulle, avec un risque de 5%. Notre choix

s'est porté sur ce test statistique car, étant non paramétrique, il ne fait aucune hypothèse sur la distribution sous-jacente des données testées. La *p-value* du test, réalisé à l'aide d'échantillon de taille dix, est 0,1777 ; ceci signifie donc que, dans le cas présent, l'intérêt de la régularisation n'est pas statistiquement significatif.

Les performances de classification obtenues à l'aide du classifieur conventionnel ne nous permettant pas d'atteindre nos objectifs, nous avons développé un classifieur ad hoc.

III Classificateurs ad hoc

a Test croisé

La construction des classificateurs ad hoc, composés de trois sous-réseaux dont les sorties sont connectées à un neurone de sortie, comme présenté dans le paragraphe IV du Chapitre 7, a été réalisée selon la même méthode du test croisé. Le nombre de neurones cachés de chacun des trois sous-réseaux ainsi que le paramètre de régularisation correspondant ont été déterminés par validation croisée. Les paramètres de régularisation que nous avons testés sont $\lambda = 0$ (pas de régularisation) ; 0,05 ; 0,10 et le nombre de neurones cachés que comportent les sous-réseaux testés varie de 0 à 12. La complexité du modèle de chacun des trois sous-réseaux peut être plus importante que celle d'un classifieur conventionnel car le nombre d'entrées prises en compte par chaque sous-réseau est réduit : le classifieur conventionnel compte dix-huit entrées, les sous-réseaux du classifieur ad hoc comptent respectivement six, sept et cinq entrées. Ainsi, avec douze neurones cachés, le nombre maximal de paramètres à ajuster de chacun des sous-réseaux (dans le cas de 10 neurones cachés) est respectivement égal à 97, 109 et 85.

Le choix du paramètre de régularisation final, utilisé pour l'apprentissage du réseau global, et le choix de la structure finale du classifieur, a été basé sur la moyenne des scores de validation croisée obtenues par chacun des trois sous-réseaux sélectionnés pour un même paramètre de régularisation : la valeur de λ sélectionnée celle pour laquelle la quantité

$$\frac{Score_{SNA,\lambda} + Score_{SUB,\lambda} + Score_{TRI,\lambda}}{3}, \text{ pour } \lambda = \{0; 0,05; 0,10\}$$

est minimum ; $Score_{SNA,\lambda}$ est le score de validation croisé du sous-réseau, dédié au système nerveux autonome, sélectionné pour le paramètre de régularisation λ . *SUB* et *TRI* font référence aux sous-réseaux dédiés au substrat myocardique et aux triggers, respectivement.

Le résultat des validations croisées effectuées pour la sélection du λ et du nombre de neurones cachés des différents sous-réseaux ainsi que le choix de la structure du réseau global qui en découle sont présentés dans le Tableau 9.

Tableau 9 : Nombre de neurones cachés sélectionné pour chaque valeur de λ et paramètre λ sélectionné sur la moyenne des 3 EQM.

	Test 1			Test 2			Test 3			Test 4			Test 5		
λ	0	0.05	0.10	0	0.05	0.10	0	0.05	0.10	0	0.05	0.10	0	0.05	0.10
Sous-réseau 1	3	3	3	5	1	1	6	12	1	4	12	3	4	12	1
Sous-réseau 2	3	10	2	7	10	12	3	10	12	4	6	1	5	7	12
Sous-réseau 3	5	4	8	7	4	6	11	6	12	6	4	6	3	5	3
λ sélectionné	X			X			X			X			X		

	Test 6			Test 7			Test 8			Test 9			Test 10		
λ	0	0.05	0.10	0	0.05	0.10	0	0.05	0.10	0	0.05	0.10	0	0.05	0.10
Sous-réseau 1	4	1	1	7	12	3	6	8	2	11	11	2	7	12	3
Sous-réseau 2	7	12	1	4	6	10	7	8	1	3	7	1	10	10	12
Sous-réseau 3	7	11	5	5	4	8	12	3	8	3	3	6	5	3	0
λ sélectionné	X			X			X			X			X		

Comme nous pouvons le constater, les sous-réseaux obtenant les meilleures EQMs moyennes sont ceux ayant appris sans régularisation. De plus, nous pouvons aussi constater que la variabilité du nombre de neurones cachés sélectionné pour chacun des sous-réseaux est grande. La variabilité de la structure des réseaux ad hoc est donc importante.

Les performances moyennes atteintes par les dix réseaux ad hoc ainsi conçus sont présentées dans le Tableau 10. Un test des rangs signés de Wilcoxon pour échantillons appariés a été réalisé, avec pour hypothèse nulle (H_0) le fait que la différence moyenne entre le nombre d'enregistrements bien classés par les classificateurs ad hoc et conventionnels est nulle, avec un risque de 5%. Les différences de performances entre ces deux types de classificateurs ne sont pas significatives ($p\text{-value} = 0,8594$).

Tableau 10 : Performances moyennes des classificateurs ad hoc

	Moyenne \pm écart type des performances des dix classificateurs construits
Valeur Prédictive Négative	$0,7221 \pm 0,0805$
Valeur Prédictive Positive	$0,2058 \pm 0,2318$
Sensibilité	$0,2667 \pm 0,3063$
Spécificité	$0,6857 \pm 0,1868$

La grande variabilité, en fonction des exemples d'apprentissage, du nombre de neurones cachés sélectionné pour chacun des trois sous-réseaux, laisse à penser que le nombre de degré de liberté²⁸ des réseaux testés est trop important et qu'il en résulte un phénomène de surajustement ou que les ensembles d'apprentissage ne sont pas appropriés pour notre analyse.

Afin d'étudier, dans le cadre d'un réseau ad hoc, l'influence de la complexité du modèle sélectionné sur les performances de classification, nous avons arbitrairement choisi un niveau de complexité faible, réduisant ainsi, de manière draconienne, le nombre de paramètres à estimer.

b Classificateurs ad hoc à complexité réduite

Un réseau de neurones à complexité réduite a été construit. Il est composé de trois sous-réseaux, eux-mêmes composés d'un unique neurone, comme schématisé Figure 48.

²⁸ Nombre maximal de paramètres indépendants pour lesquels un système peut évoluer librement. Nombre de paramètres à ajuster dans le cadre des réseaux de neurones.

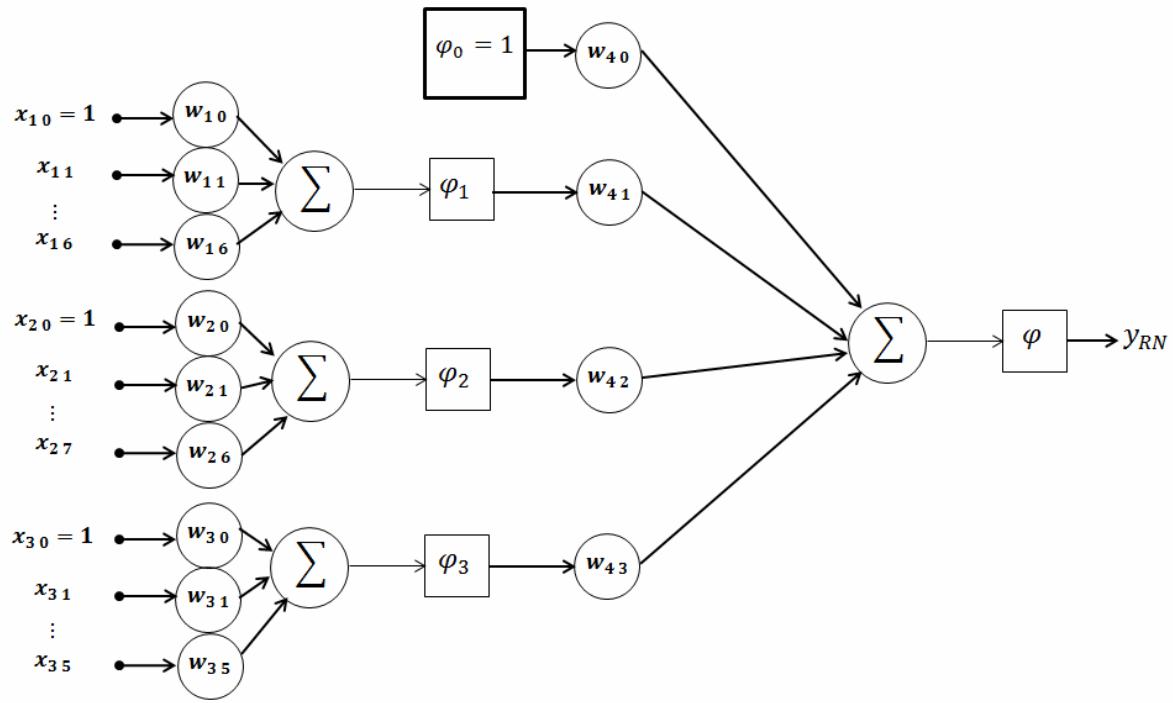


Figure 48 : Réseau ad hoc à complexité réduite

Afin d'évaluer ce modèle dans les mêmes conditions que pour les classificateurs conçus précédemment, la même méthode de test croisé a été mise en oeuvre.

Cette opération a été réalisée sans régularisation ($\lambda = 0$) et avec $\lambda = 0,05$ et $\lambda = 0,10$. Les performances de classification obtenues dans chacun de ces cas sont présentées dans le Tableau 11.

Tableau 11 : Performances moyennes des classificateurs ad hoc à complexité réduite, sans régularisation et avec un paramètre de régularisation $\lambda = 0,05$ et $\lambda = 0,10$.

	Moyenne \pm écart type des performances des classificateurs sans régularisation	Moyenne \pm écart type des performances des classificateurs avec $\lambda = 0,05$	Moyenne \pm écart type des performances des classificateurs avec $\lambda = 0,10$
Valeur Préditive Négative	$0,6961 \pm 0,1434$	$0,7687 \pm 0,1251$	$0,7668 \pm 0,1122$
Valeur Préditive Positive	$0,2432 \pm 0,1566$	$0,3064 \pm 0,1940$	$0,3136 \pm 0,1666$
Sensibilité	$0,4333 \pm 0,2744$	$0,4673 \pm 0,3223$	$0,5000 \pm 0,2833$
Spécificité	$0,5250 \pm 0,2215$	$0,6143 \pm 0,1609$	$0,5893 \pm 0,1643$

Les performances de classification de chacun des types de classificateurs construits jusqu'ici ont été testées, deux à deux, à l'aide d'un test signé des rangs de Wilcoxon pour échantillons appariés avec un risque de 5% (Tableau 12). Aucune différence significative n'a été constatée entre les nombres d'enregistrements Holter bien classés par les différents classificateurs conçus au cours de cette étude.

Tableau 12 : p-value des tests de Wilcoxon appariés effectués sur les performances de classification des différents classificateurs conçus.

	Classificateurs conventionnels	Classificateurs ad hoc obtenus par test croisé	Classificateurs ad hoc à complexité minimum sans régularisation	Classificateurs ad hoc à complexité minimum avec $\lambda = 0,05$	Classificateurs ad hoc à complexité minimum avec $\lambda = 0,10$
Classificateurs conventionnels	1	0,8594	0,2734	0,8477	0,8594
Classificateurs ad hoc obtenus par test croisé	0,8594	1	0,4609	0,8594	0,9507
Classificateurs ad hoc à complexité minimum sans régularisation	0,2734	0,4609	1	0,3535	0,6914
Classificateurs ad hoc à complexité minimum avec $\lambda = 0,05$	0,8477	0,8594	0,3535	1	1
Classificateurs ad hoc à complexité minimum avec $\lambda = 0,10$	0,8594	0,9507	0,6914	1	1

Ainsi, aucune variabilité notable des performances en fonction de la complexité des différents modèles étudiés n'a pu être constatée. Il est donc nécessaire d'étudier la variabilité du nombre de neurones cachés sélectionné du point de vue des données d'apprentissage/validation.

c Étude critique des ensembles de données

Deux hypothèses, non forcément exclusives, ont été étudiées concernant les ensembles de données utilisées.

La première hypothèse est qu'il existerait des zones de l'espace des variables mal représentées. Ceci aurait pour conséquence de rendre les différents ensembles

d'apprentissage/validation hétérogènes et expliquerait donc les différences de nombre de neurones cachés sélectionnés constatées. La solution à ce problème serait alors d'obtenir des exemples supplémentaires recouvrant ces zones de l'espace des descripteurs.

La seconde hypothèse est que le nombre d'exemples contenus dans chacun des ensembles de validation serait trop faible. Ainsi, les quelques exemples qui diffèrent d'un ensemble de validation à l'autre auraient une influence telle que cela pourrait expliquer cette variabilité de complexité des sous-réseaux sélectionnés. La solution à ce problème serait donc d'obtenir des exemples supplémentaires recouvrant l'ensemble de l'espace des descripteurs.

Afin de confirmer ou d'infirmer la première hypothèse, la distance entre chaque point et le barycentre des autres points de l'ensemble d'apprentissage/validation a été calculée dans l'espace des variables de chacun des trois sous-réseaux. Les variables ayant été préalablement normalisées, la mesure utilisée est la distance euclidienne. La distribution des distances ainsi calculées sur l'ensemble d'apprentissage/validation des trois sous-réseaux est illustrée Figure 49 pour une itération de la méthode de test croisé. La faible amplitude de variation des distances calculées dans chacun des trois cas tend à invalider l'hypothèse émise. Ainsi, il ne semblerait pas y avoir de zone, dans l'espace des variables, qui soit mal échantillonnée.

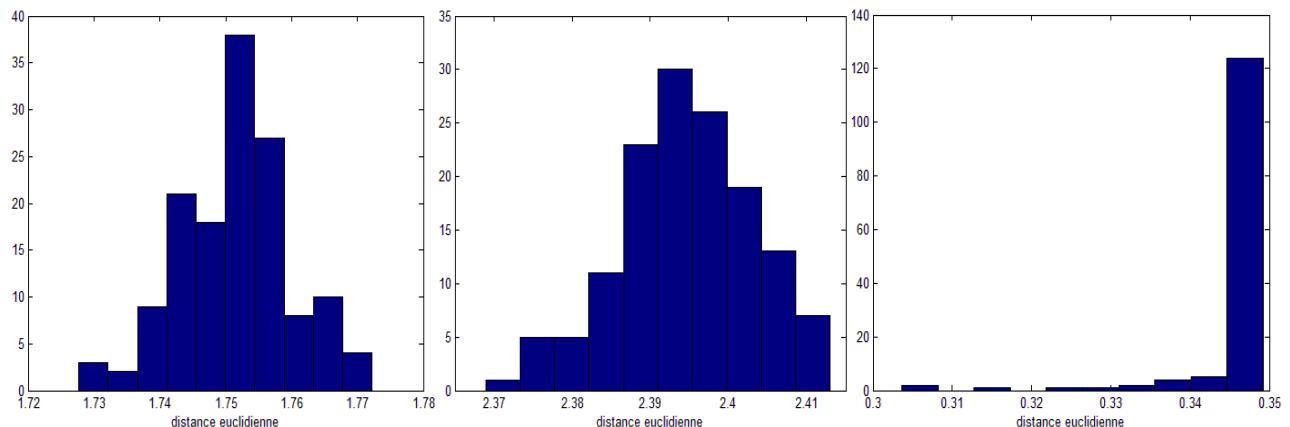


Figure 49 : Histogramme des distances euclidiennes calculées entre un point et le barycentre des autres points de l'ensemble d'apprentissage/validation du sous-réseau consacré au système nerveux autonome (gauche), au substrat myocardique (centre) et aux déclencheurs d'arythmies (droite) dans le cadre d'une itération de la méthode de test croisé.

La seconde hypothèse pouvant expliquer la grande variabilité des résultats de validation croisée obtenus, à savoir le fait que les plis de validation croisée ne contiendraient pas suffisamment d'exemples pour permettre un « bon » apprentissage, n'a pu être retenue ou rejetée.

Il a été démontré que, lorsque les ensembles d'apprentissage/validation et de test utilisés en validation croisée ne sont composés que de peu d'exemples, la variabilité des résultats obtenus peut être grande [Bengio, 2004 ; Graga-Neto, 2004 ; Isakson, 2008]. Cette variabilité peut être la conséquence de deux causes : le nombre total d'exemples disponibles est insuffisant au regard de la complexité du modèle à déterminer ou la taille des plis de validation est trop faible pour être représentative de l'ensemble des données. Quelle que soit la cause à l'origine de ce sous-dimensionnement des ensembles d'apprentissage/validation et de test, la solution à ce problème est l'obtention d'exemples supplémentaires recouvrant l'ensemble de l'espace des descripteurs.

Cependant, ne disposant pas d'exemples supplémentaires, l'unique moyen permettant d'augmenter la taille de l'ensemble de validation serait de réduire le nombre de plis. Or, ceci aurait pour conséquences de réduire l'ensemble d'apprentissage ainsi que le nombre de réseaux construits par validation croisée.

Ainsi, il serait nécessaire d'obtenir une base de données contenant de nombreux exemples afin d'éclaircir ce doute.

d Surface de séparation et poids relatifs

Lors de la construction du réseau ad hoc, les sorties des trois sous-réseaux sont utilisées pour le calcul de la surface de séparation permettant la classification des enregistrements.

La surface de séparation, entre les enregistrements du groupe positif et ceux du groupe négatif, calculée à l'aide des différents classificateurs ad hoc conçus est un plan dans l'espace des sorties des trois sous-réseaux. En effet, la sortie des classificateurs ad hoc est calculée, par un unique neurone, par combinaison linéaire des sorties de chacun des trois sous-réseaux.

La surface de séparation, calculée par l'un des classificateur ad hoc à complexité minimum, avec $\lambda = 0,05$, est représentée avec les exemples de la base d'apprentissage/validation, Figure 50, dans l'espace tridimensionnel : (système nerveux autonome, substrat myocardique, triggers). Comme nous pouvons le constater à l'aide des « vue du dessus » et « vue du dessous » de la surface de séparation de la Figure 51, seuls deux des onze enregistrements de test, un de chaque classe, ont été mal classés à l'aide de ce classificateur. Ceci illustre donc de « bonnes » performances de classification qui auraient pu être la conclusion de notre étude si nous avions appliqué la procédure conventionnelle qui consiste en la construction d'un classificateur dont les performances sont évaluées sur un unique ensemble de test.

Par ailleurs, l'étude des poids relatifs aux sorties de chacun des trois sous-réseaux nous a permis de constater que chaque type de descripteurs arythmogéniques : descripteurs du système nerveux autonome, descripteurs du substrat myocardique et descripteurs des triggers, prend part à la prise de décision finale, sans différence d'implication.

En effet, les poids relatifs aux sorties des sous-réseaux ont été récupérés pour les dix classificateurs ad hoc construits selon chacune des procédures étudiées : test croisé, classificateurs à complexité réduite sans régularisation et avec $\lambda = 0,05$ et $\lambda = 0,10$. Un test signé des rangs de Wilcoxon, pour échantillons appariés, a ensuite été réalisé entre les dix poids attribués à chacun des trois sous-réseaux pour chacune des procédures suivies. Les p-values obtenues sont présentées dans le Tableau 13. Comme nous pouvons le constater, aucune différence statistiquement significative n'a été trouvée entre les distributions des poids affectés à chaque type de facteurs arythmogènes, quelle que soit la procédure de construction de classifieur suivie, ce qui traduit l'implication des trois types de facteurs arythmogéniques dans la prise de décision finale.

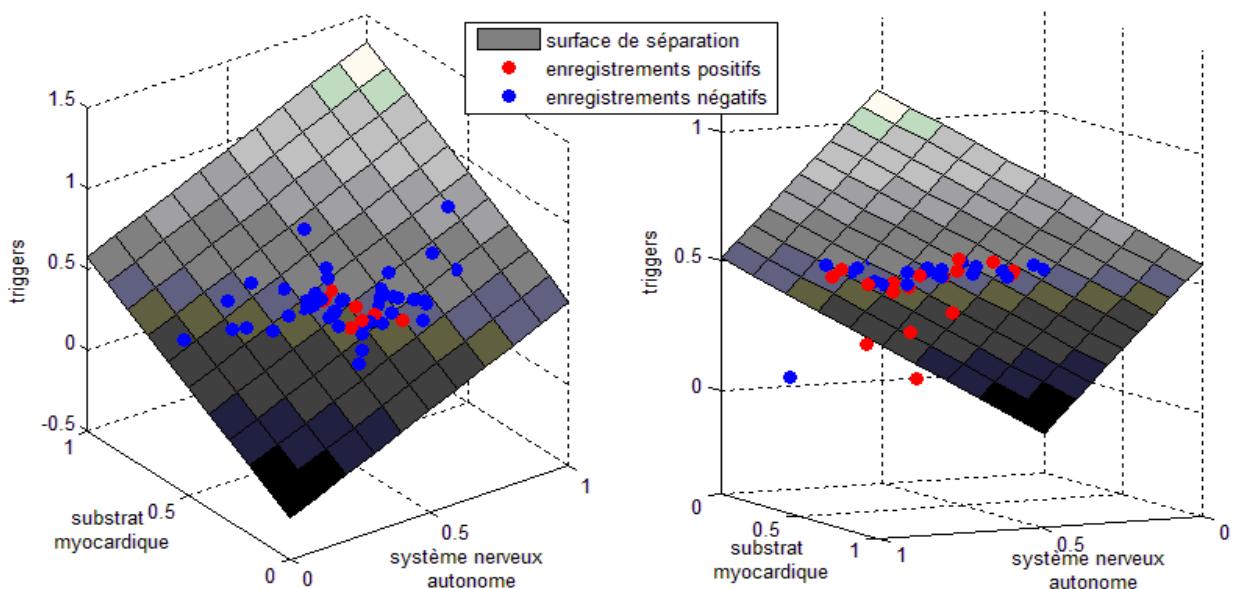


Figure 50 : Surface de séparation calculée par un classifieur ad hoc avec représentation des exemples d'apprentissage : vue du côté négatif (à gauche) et positif (à droite) de la surface.

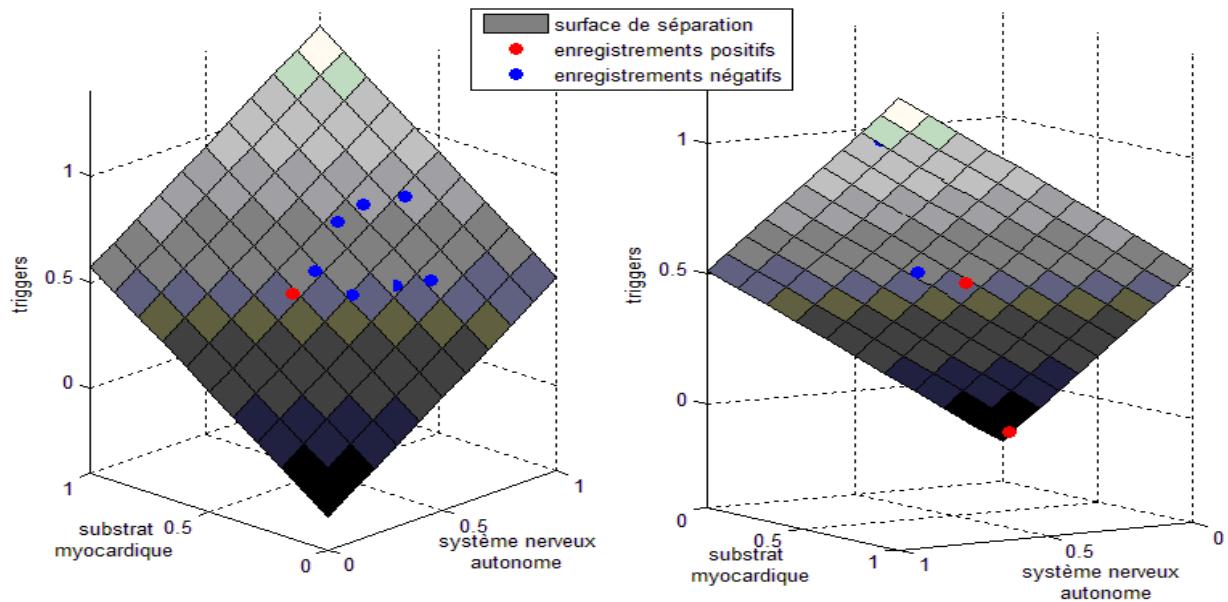


Figure 51 : Même surface de séparation que précédemment avec représentation des exemples de test : deux exemples de test mal classés (un enregistrement de chaque classe).

Tableau 13 : p-value des tests de Wilcoxon appariés effectués sur les poids relatifs à chaque sous-réseaux dans les classificateurs ad hoc construits selon chaque procédure suivie.

	Système nerveux autonome vs substrat myocardique	Système nerveux autonome vs triggers	Triggers vs substrat myocardique
Test croisé	0,3750	0,2645	0,2324
Complexité réduite sans régularisation	0,3223	0,1934	0,9998
Complexité réduite avec $\lambda = 0,05$	0,2754	0,2324	0,2324
Complexité réduite avec $\lambda = 0,10$	0,2324	0,9219	0,1602

IV Références

- [Bengio, 2004] Y. Bengio, Y. Grandvalet, "No Unbiased Estimator of the Variance of K-fold Cross-Validation," *Journal of Machine Learning Research*, vol. 5, pp. 1089-1105, 2004.
- [Braga-Neto, 2004] UM. Braga-Neto, ER. Dougherty, "Is cross-validation valid for small-sample microarray classification ?" *Bioinformatics*, vol. 20(3), pp. 374-380, 2004.
- [Isaksson, 2008] A. Isaksson, M. Wallman, H. Göransson, MG. Gustafsson, "Cross-validation and bootstrapping are unreliable in small sample classification," *Journal Pattern Recognition Letters*, vol. 29, pp. 1960-1965, 2008.

Conclusion

Dans cette étude, nous disposions d'une base d'enregistrements Holter de patients porteurs d'un DAI en prévention primaire, ayant ou non subi au moins une arythmie ventriculaire traitée par le DAI durant les six premiers mois suivant l'implantation. Notre objectif était d'extraire de ces enregistrements l'ensemble des descripteurs possibles et de concevoir un classifieur qui permette, par apprentissage statistique, d'isoler les patients à risque d'arythmie ventriculaire avec une valeur prédictive négative supérieure ou égale à 90% et une valeur prédictive positive au moins égale à 20%.

Après avoir extrait l'ensemble des descripteurs calculables à partir des enregistrements Holter de notre base de données, nous avons réalisé une sélection particulière des descripteurs pertinents pour la classification recherchée. La singularité de la sélection de descripteurs que nous avons menée réside en le fait qu'elle met à profit les connaissances physiologiques de l'arythmogénèse : nous avons regroupé les descripteurs en trois groupes, suivant le type de facteur arythmogénique qu'ils décrivent, puis nous avons sélectionné, dans chacun de ces groupes, les descripteurs les plus pertinents selon la méthode de la variable sonde.

À partir des descripteurs ainsi sélectionnés, une méthode nouvelle de conception et d'évaluation d'un modèle statistique a été appliquée : la méthode de test croisé, imposée par la petite taille de la base disponible. À l'aide de cette méthode, un classifieur conventionnel – réseaux de neurones à une couche cachée – et des classificateurs ad hoc – réseaux de neurones constitués de trois sous-réseaux, reposant sur les connaissances physiologiques de l'arythmogénèse – ont été conçus et évalués.

L'intérêt de notre méthode de test croisé a été prouvé en deux temps : tout d'abord, grâce à cette méthode, la robustesse du classifieur conventionnel sélectionné, autrement dit la faible variabilité du nombre de neurones cachés que doit comporter ce classifieur en fonction des exemples considérés, a été établie ; ensuite, la grande variabilité du nombre de neurones cachés sélectionné pour chacun des sous-réseaux d'un classifieur ad hoc a été mise en évidence par notre méthode. Ainsi, la méthode de conception et d'évaluation de modèle proposée dans ce travail a montré tout son intérêt : estimer la robustesse du modèle.

Nous n'avons pas pu démontrer de manière statistiquement significative l'intérêt de notre classifieur ad hoc par rapport à un classifieur conventionnel, compte tenu des données disponibles. En effet, leurs performances de classification ne sont pas significativement

différentes (test du rang de Wilcoxon avec risque de 5%). Les performances moyennes de classification atteintes sont, en termes de valeurs prédictives positive et négative, égales à $31\% \pm 19\%$ et $77\% \pm 13\%$, respectivement. Pour mémoire, notre ambition était d'obtenir une valeur prédictive positive au moins égale à 20% et une valeur prédictive négative supérieure ou égale à 90%. Nous avons donc atteint notre objectif en termes de PPV, mais seulement approché notre objectif en termes de NPV.

Compte tenu du temps imparti, nous n'avons pas pu tester d'autres classificateurs que les réseaux de neurones, qui avaient été choisis initialement pour la souplesse de leur structure qui leur permet de bénéficier des connaissances sur la physiologie cardiaque. Il serait néanmoins certainement utile de tester les performances de machines à vecteurs supports, qui bénéficient d'un mécanisme interne de régularisation, sur les données disponibles. Il ne faut cependant pas attendre de résultats exceptionnels : la petite taille de notre base de données est certainement la difficulté majeure à laquelle s'est heurté ce travail.

En outre, les caractéristiques mêmes des enregistrements qui constituent notre base de données peuvent être mises en cause : ces enregistrements Holter de trente minutes ont été réalisés à tout moment de la journée, sans indication plus précise sur l'heure de début de l'examen Holter. Ainsi, aucune analyse circadienne de la variabilité des descripteurs n'a pu être menée ; aucune étude particulière de certaines périodes temporelles réputées pour leur intérêt, comme, par exemple, l'heure précédant le réveil, n'a pu être réalisée ; aucune analyse de la variabilité jour/nuit des descripteurs, reconnue pour sa pertinence dans la prédiction des arythmies ventriculaires, n'a pu être conduite ; de nombreux descripteurs, comme, par exemple, le SDNN, le pNN50, etc., n'ont pu être calculés de la manière conventionnelle, à savoir sur des périodes de 24 heures.

Enfin, la qualité intrinsèque des enregistrements et notamment leur niveau de bruit, n'a pas permis une étude poussée de la morphologie de l'onde T et notamment de la *T-Wave Variability*, pourtant reconnue pour son pouvoir arythmogène, ainsi que la détection des potentiels tardifs ventriculaires, eux aussi reconnus pour leur pouvoir prédictif d'arythmies ventriculaires.

En résumé, nous avons établi et mis en œuvre une méthodologie pour l'estimation du risque que présente un patient d'endurer une arythmie ventriculaire nécessitant un traitement de la part d'un DAI, à l'aide de méthodes d'apprentissage statistique non linéaires. Les résultats obtenus montrent que la sélection des patients candidats à l'implantation prophylactique d'un défibrillateur automatique implantable pourrait être améliorée par rapport à la sélection fondée

Conclusion

sur les critères utilisés actuellement. Par exemple, à l'aide des classificateurs construits, une réduction moyenne du nombre total d'implantations de l'ordre de $59\% \pm 15\%$ serait accessible. Parmi les implantations réalisées, seules $69\% \pm 19\%$ d'entre elles seraient prématurées, par opposition aux 95% à 98% des implantations prophylactiques actuellement réalisées. Malheureusement, selon les résultats de sur notre classifieur, $23\% \pm 13\%$ des patients nécessitant l'implantation d'un DAI se la verraien refuser, alors que notre objectif était d'être en deçà des 10%.

Il paraît donc essentiel d'obtenir une base de données mieux adaptée à notre étude : celle-ci devrait contenir une quantité suffisante d'enregistrements Holter de vingt-quatre heures, collectés sur des patients porteurs d'un défibrillateur implanté en prévention primaire ayant ou non subi au moins un arythmie ventriculaire traitée par le DAI durant les 6 mois suivant l'implantation ; les nombres d'exemples des deux classes devraient être équilibrés. Une fois ce type de base obtenu, il sera possible de calculer l'ensemble des descripteurs du Holter connus, de sélectionner les plus pertinents d'entre eux pour la classification des enregistrements, puis de mettre en œuvre la méthode du test croisé dans le cadre de la conception de classificateurs conventionnels et ad hoc. Ainsi, il sera possible d'estimer, dans de bonnes conditions, les performances de chacun de ces deux types de classificateurs et d'évaluer le gain qu'un classifieur ad hoc pourrait procurer.

Cependant, l'utilisation d'une telle base de données ne nous garantit pas d'atteindre les performances de classification recherchées. En effet, il n'est pas certain que l'information nécessaire à une classification performante soit disponible dans les descripteurs aujourd'hui issus d'un enregistrement Holter. Seule une connaissance plus précise des mécanismes induisant la fibrillation ventriculaire permettrait alors de définir des descripteurs réellement discriminants.

Annexes

Annexe A Etat de l'art en matière de prédition de la mort subite

Référence de l'article	Nombre de patients (♂-♀)	Caractéristiques des patients	Paramètre(s) étudié(s)	Conclusion
[Moss, 1979]	940 (771-169)	Age = 53.7 ± 7.6 ans Post-infarctus FEVG moy. = 49%	ESV	ESV et ESV complexes (bigéminisme, salve, phénomène de "R sur T") sont significativement associées à la mortalité
[Locati, 2011]	Ø	Post-infarctus	ESV NSVT ²⁹	ESV fréquentes (>30/h) et NSVT ont une spécificité et une sensibilité très faibles à la mort subite Leur valeur prédictive négative est très élevée (>90%).
[Packer, 1992]	Ø	Insuffisants cardiaques	ESV NSVT	ESV et NSVT seraient plus marqueur de gravité de l'insuffisance cardiaque qu'un indice prédicteur de mort subite.
[Doval, 1996]	516 (418-98)	Insuffisants cardiaques FEVG moy = 18.5%	NSVT	NSVT sont un marqueur d'augmentation du risque de mort subite.
[Teerlink, 2000]	1080 (842-238)	Insuffisants cardiaques FEVG moy = 21 ± 7%	NSVT	ESV et NSVT ne prédisent pas la mort subite.
[Valkama, 1995]	54 (48-6)	Post-infarctus FEVG moy = 44 ± 13%	ESV HRV ³⁰	HRV (très basses et basses fréquences) réduite et occurrences d'ESV sont corrélées. HRV réduite n'est pas un marqueur de mort subite ou d'arythmie ventriculaire grave.

²⁹ NSVT ou Non-Sustained Ventricular Tachycardia se définit comme une séquence d'au moins 3 ESV, à un rythme de plus de 120 BPM, ne durant pas plus de 30 secondes.

³⁰ Les descripteurs de la HRV sont détaillés dans le chapitre suivant

Annexes

[La Rovere, 2003]	444 (377-67)	Age = 54 ± 12 ans Insuffisants cardiaques FEVG moy. = 25 ± 8%	ESV HRV	HRV (SDNN) réduite ne prédit pas la mort subite mais la mort par insuffisance cardiaque. HRV (basses fréquences) réduite prédit la mort subite. Le couple ESV/h élevé et basses fréquences réduites identifie un groupe de patients ayant un taux de mort subite à 3 ans de 23%. Le couple ESV/h bas et basses fréquences préservées identifie un groupe de patients ayant un taux de mort subite à 3 ans de 3%.
[Bigger, 1992]	715 (Ø-Ø)	Post-infarctus	HRV	La puissance totale et la variabilité de très basses fréquences sont fortement corrélées à la mortalité de toute cause. Les variations de basses et hautes fréquentes sont faiblement associées à la mortalité.
[La Rovere, 1998]	1284 (Ø-Ø)	Post-infarctus FEVG < 35%	HRV	Un SDNN < 70ms est un marqueur de risque d'arythmies ventriculaires.
[Nolan, 1998]	433 (Ø-Ø)	Age = 62 ± 10 ans Insuffisants cardiaques FEVG moy. = 41 ± 17%	HRV	Un SDNN réduit semble être un bon marqueur de risque de mort due à l'insuffisance cardiaque mais n'est pas relié à la mort subite.
[Ghuran, 2002]	1212 (Ø-Ø)	Post-infarctus	HRT ³¹ HRV BRS ³²	La combinaison linéaire d'une HRT anormale, d'un SDNN et d'un BRS réduits semble être un bon marqueur de risque de mort subite.
[Barthel, 2003]	1455 (1149-306)	Age moyen = 59 ans Post-infarctus FEVG moy. = 56%	HRT FEVG	Le couple FEVG < 30% et HRT anormale est associé à un risque de décès à 2 ans de plus de 40% (ce qui est plus du double de celui des patients ayant une HRT normale).
[Moore, 2006]	553 (409-144)	Age = 63 ± 10 ans	HRT	Il ne semble y avoir aucun lien entre la mort subite et la HRT chez

³¹ Les deux paramètres décrivant la Heart Rate Turbulence, à savoir la Turbulence Onset (TO) et la Turbulence Slope (TS) sont décrits dans le chapitre suivant.

³² Le baroréflexe est le mécanisme le plus rapide pour réguler les variations de pression artérielle aiguë par l'intermédiaire de régulation de débit cardiaque, de la contractilité et de la résistance périphérique. La sensibilité baroréflexe ou baroréceptrice (BRS) est un indice de mesure pour quantifier le degré de contrôle baroréflexe.

Annexes

		Insuffisants cardiaques FEVG moy = 41 ± 17%		les patients insuffisants cardiaques. La Turbulence Slope est un bon marqueur de risque de mort par décompensation cardiaque.
[Yerra, 2006]	403 (Ø-Ø)	Post-infarctus	Durée du QRS	Un allongement de la durée du QRS, même en deçà du seuil pathologique, est associé à une augmentation du risque de mort subite.
[Dhar, 2008]	1232 (Ø-Ø)	Post-infarctus FEVG < 30%	Durée du QRS	Le couple : QRS prolongé (> 140 ms) et FEVG < 30% est associé à un risque accru de mort subite.
[Iuliano, 2002]	669 (666-3)	Age = 65 ± 8 ans Insuffisants cardiaques FEVG moy = 25 ± 8%	Durée du QRS	Un QRS prolongé (>120ms) est un marqueur, à la fois de mortalité générale mais aussi de mort subite.
[Bode-Schnurbus, 2003]	165 (132-33)	Age = 62 ± 10 ans Insuffisants cardiaques FEVG moy = 33 ± 14%	FEVG Durée du QRS	FEVG < 35% ne semble pas pertinent pour discriminer les patients à risque élevé de décès. Durée du QRS > 150ms semble être un bon marqueur de risque de mort subite.
[Schwartz, 1978]	67 (53-14)	Post-infarctus	Longueur du QTc	QTc > 440ms constitue un risque de mort subite 2.16 fois plus élevé que chez les patients avec un QTc compris entre 400 et 440ms.
[Algra, 1993]	513 (Ø- Ø)	Post-infarctus	Longueur du QTc	QTc > 440 ms constitue un risque de mort subite 2.3 fois plus élevé que chez les patients avec un QTc compris entre 400 et 440ms. QTc < 400ms ont un risque de mort subite 2.4 fois plus élevé que les patients ayant un QTc compris entre 400 et 440ms.
[Vrtovec, 2006]	567 (440-127)	Age = 63 ± 10 ans Insuffisants cardiaques FEVG = 29 ± 9 %	Longueur du QTc	QTc > 440ms constitue un facteur de risque de mort subite important.
[Ikeda, 2002]	850 (711-139)	Age = 63 ± 11 ans Post-infarctus	TWA FEVG	La TWA est un marqueur de risque de mort subite. Le couple FEVG < 40% et TWA est un marqueur de risque accru

Annexes

			NSVT	de mort subite.
[Bloomfield, 2004]	177 (150-27)	Age = 63 ± 11 ans Post-infarctus FEVG < 30%	Durée du QRS TWA	Le couple FEVG réduite et TWA est associée à un taux de mortalité à 2 ans de 17% alors que chez les patients ne présentant pas de TWA, il est de 3.8%. La TWA est un meilleur indicateur de risque de mort subite que la durée du QRS. L'absence de TWA identifie les patients à faible risque de mort subite.
[Monasterio, 2012]	650 (462-188)	Age = 63 ± 12 ans Insuffisants cardiaques	TWA	La TWA est un marqueur de risque de mort subite mais pas de morts non cardiaques.

Annexe B Publications*Compte-rendu de conférence*

CH. Cappelaere, R. Dubois, P. Roussel, O. Baumann, A. Amblard, G. Dreyfus, "Towards the Selection of Patients Requiring ICD Implantation by Automatic Classification from Holter Monitoring Indices", IEEE Proc. Computing in Cardiology, vol.40, pp. 1095-1098, 2013.

Brevet

CH. Cappelaere, R. Dubois, P. Roussel, S. Christophe-Boulard, A. Amblard, G. Dreyfus, "Défibrillateur implantable adaptatif comprenant des moyens de suivi du risque d'arythmies ventriculaires par analyse multivariée non linéaire", Brevet en cours de soumission.

Towards the selection of patients requiring ICD implantation by automatic classification from Holter monitoring indices

Cappelaere CH^{1,2}, Dubois R³, Roussel P², Baumann O¹, Amblard A¹, Dreyfus G²

¹Sorin CRM SAS, Clamart, France

²SIGnal processing and MAchine learning (SIGMA) lab, ESPCI ParisTech, Paris, France

³IHU LIRYC, Bordeaux, France

Abstract

The purpose of this study is to optimize the selection of prophylactic cardioverter defibrillator implantation candidates. Currently, the main criterion for implantation is a low Left Ventricular Ejection Fraction (LVEF) whose specificity is relatively poor.

We designed two classifiers aimed to predict, from long term ECG recordings (Holter), whether a low-LVEF patient is likely or not to undergo ventricular arrhythmia in the next six months. One classifier is a single hidden layer neural network whose variables are the most relevant features extracted from Holter recordings, and the other classifier has a structure that capitalizes on the physiological decomposition of the arrhythmogenic factors into three disjoint groups: the myocardial substrate, the triggers and the autonomic nervous system (ANS). In this ad hoc network, the features were assigned to each group; one neural network classifier per group was designed and its complexity was optimized. The outputs of the classifiers were fed to a single neuron that provided the required probability estimate. The latter was thresholded for final discrimination

A dataset composed of 186 pre-implantation 30-mn Holter recordings of patients equipped with an implantable cardioverter defibrillator (ICD) in primary prevention was used in order to design and test this classifier. 44 out of 186 patients underwent at least one treated ventricular arrhythmia during the six-month follow-up period. Performances of the designed classifier were evaluated using a cross-test strategy that consists in splitting the database into several combinations of a training set and a test set. The average arrhythmia prediction performances of the ad-hoc classifier are NPV = 77% ± 13% and PPV = 31% ± 19% (Negative Predictive Value ± std, Positive Predictive Value ± std).

According to our study, improving prophylactic ICD-implantation candidate selection by automatic classification from ECG features may be possible, but the availability of a sizable dataset appears to be essential to decrease the number of False Negatives.

1. Introduction

Sudden Cardiac Death (SCD) is an unexpected death caused by loss of heart function that occurs in a short time period (generally within one hour of symptom onset) in a person with known or unknown cardiac disease. Most SCDs are caused by a fast, erratic and disorganized propagation of impulses in the ventricles, named ventricular fibrillation. When it occurs, the heart is unable to pump blood anymore and death will occur within minutes, if left untreated by electrical shock(s).

Randomized clinical trials (MADIT II [1], SCD-HeFT [2]) have highlighted the benefits of prophylactic ICD implantations for SCD high-risk patients (post-Myocardial Infarction (MI) patients and Heart Failure (HF) patients with reduced LVEF).

However, according to [3], 81% of the patients have not received any therapy (appropriate or not) from their ICD over the 5-year follow-up period in SCD-HeFT. Beyond the economic issue caused by seemingly unnecessary implantations, are the health issues due to the peri- and postoperative complications. Thus, the selection of prophylactic ICD-implantation candidates must be improved.

In this study we propose the construction of a specific nonlinear classifier that relies on prior knowledge of the arrhythmogenic factors, and uses the most relevant descriptors obtained from long-term ECG records (Holter) to identify patients who will undergo ventricular fibrillation in the next 6 months, hence are actually in need of a prophylactic ICD implantation.

2. Materials and Methods

2.1. Population study

One hundred and eighty-six patients (age 67±11 yrs, 163 males) with history of myocardial infarction and/or with heart failure and left ventricular dysfunctions (LVEF < 30%) have undergone a 30-mn Holter recording before being equipped with an ICD in primary prevention.

During a six-month follow-up period, 44 out of 186 patients underwent at least one ventricular arrhythmia requiring a therapy deliverance from the ICD.

We divided the database into two groups: the positive group is composed of the 44 records that led to treated ventricular event in the next six months, and the negative group composed of the other 142 records.

2.2. Feature grouping and selection

Most of the known rhythmological and morphological parameters available from a Holter recording (such as the descriptors of the Heart Rate Variability, of the QT segment, of the QRS complex, etc.) are computed for each record of the database, resulting in a set of more than seventy candidate features.

These parameters describe different components which are implied in the arrhythmia genesis, so that they can be grouped by arrhythmogenic factors.

2.2.1 Feature grouping

The principal electrophysiological mechanism involved in the ventricular tachyarrhythmia genesis arises from the myocardial substrate, which refers to areas of fibrosis and ventricular dilatation. However, the substrate alone is not capable of originating tachyarrhythmia. The participation of trigger elements (the most common one is premature ventricular contraction (PVC)) is usually necessary. Additionally, the autonomic nervous system (ANS) interacts with the substrate and the triggers to cause electrical instability and leading to fatal arrhythmias, such as VF. Coumel schematized the interaction in the form of a triangle, each angle of which refers to one of the three factors (the myocardial substrate, the trigger elements and the autonomic nervous system) involved in the tachyarrhythmia genesis [4].

The structure of the second classifier that we have designed takes that prior physiological knowledge into account by processing separately the features pertaining to the three factors. Thus, the morphological features of the QRS complex, of the ST segment and of the T-wave, which describe the myocardial tissue state and the electrical conductivity condition, are grouped in the substrate hub; the occurrences of PVC and other rhythmic events are grouped in the triggers hub and the descriptors of the Heart Rate Variability and of the Heart Rate Turbulence, which characterize the autonomic regulation of the heart rate, are grouped in the ANS hub.

Nevertheless, due to the small amount of data compared to the large number of candidate features, any statistical model might be overly sensitive to noise or variance in the training data, and fail to estimate the underlying distribution from which the data were drawn. In other words, the model might overfit the training data.

Overfitting usually leads to poor generalization capabilities of the classifier, i.e. to loss of accuracy on test (out-of-sample) data. In order to limit overfitting, a strategy of feature selection is proposed in the next section.

2.2.2 Feature selection

Within each hub, the most relevant features for a classification are selected by the random probe method [5]. This method ranks candidate features in order of decreasing relevance to predict ventricular arrhythmia, using Gram-Schmidt orthogonalisation. The originality of the random probe method lies in the addition of a pseudo-random variable (the probe) to the set of candidate features; its realizations are ranked just as all other candidate features. This results in an estimation of the risk ρ of selecting a candidate feature although it might rank worse than an irrelevant variable, as a function of the number of selected candidate features.

2.3. Classifier design

We propose nonlinear classifiers that output an estimation of the probability for the patient to have a serious ventricular arrhythmia during the next six months.

These nonlinear classifiers are neural networks, all neurons of which have a sigmoid transfer function and the inputs of which are the features described in the previous section. In order to estimate the probability for a patient, given the inputs, to belong to the positive group [6], the samples were assigned the label 1 if the patients belonged to the positive group (i.e. had a treated ventricular arrhythmia), and 0 otherwise. Training was performed by gradient descent [7] followed by a BFGS [8] optimization of the least squares cost function with weight decay term [9]. The class imbalance problem was alleviated by multiplicating the records of arrhythmic patients in the training database.

The optimal complexity was found by K -fold cross-validation, whereby the training/validation set is split into K homogenous and disjoint subsets, trainings are performed on $K-1$ subsets, and the mean squared error of the resulting models on the examples of the last (“validation”) subset are computed; the procedure is iterated K times, so that each example is in a validation subset once and only once. The cross-validation score is the average of the K smallest validation mean squared errors. The complexity of the models that result in the smallest cross-validation score is selected.

After completion of complexity selection, the performances of the classifier and their variability are estimated as follows: the whole database is split into K' homogenous and disjoint subsets, classifiers are trained on $K'-1$ subsets, the model that has the smallest training

error is selected, and is applied to the data of the remaining (“estimation”) subset; this procedure is iterated K' times in order to use each example once and only once in the estimation set. The K' classification performances are averaged and their standard deviation is computed.

2.3.1. Conventional neural network classifier

As a reference, a single hidden layer neural network classifier was designed, the inputs of which were the eighteen features selected as described in section 2.2.2 (Figure 1).

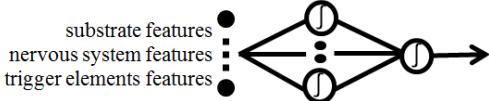


Figure 1. Single hidden layer neural network classifier.

2.3.2. Ad hoc neural network classifier

In order to capitalize on prior knowledge, an ad hoc network was designed by grouping the variables as described in the section 2.2.1. Each group of factors undergoes a distinct nonlinear transformation, whose results are fed to a non-linear neuron that provides an estimate of the risk pertaining to the patient (Figure 2).

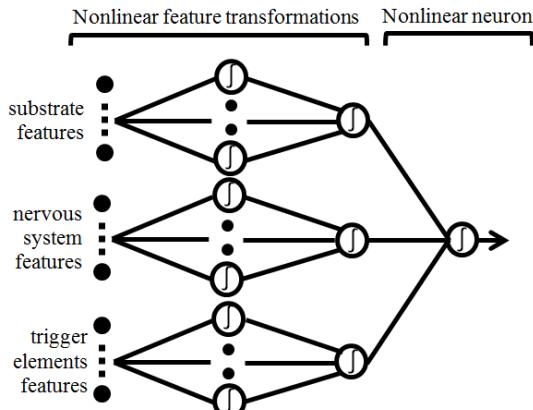


Figure 2. Classifier composed of three subnetworks linked to an output nonlinear neuron.

The first step was to build one neural network per arrhythmogenic factor, with one hidden layer and one output neuron. The optimal complexity for each of these three subnetworks is found by cross-validation.

Finally, the output of each subnetwork is fed to a nonlinear neuron. The overall network is trained, the parameters of the subnetworks, obtained in the previous step, are taken as initial values, and the classifier that has the best performance on the training/validation set is selected.

3. Results

The most relevant features (with a risk $\rho \leq 10\%$) for discrimination between patients likely or not to undergo ventricular tachyarrhythmia in the next 6 months are listed, per hub, in Table 1.

Table 1. Most relevant features for classification.

	QRS residuum †
	QRS-T angle †
	T-Wave residuum †
Myocardial Substrate	QT end †
	QT apex †
	QT slope †
	ST elevation / depression †
	Minimum heart rate †
	Mean RR interval †
Autonomic Nervous System	SDANN
	Poincaré Plot Analysis SD2
	Heart rate variability index ‡
	Turbulence Onset
Trigger elements	Ventricular bigeminy
	Ventricular trigeminy
	Non-sustained ventricular tachycardia
	Premature Atrial Contraction (PAC)
	Couple of PAC

† averaged over the signal duration

‡ heart rate variability index is the percentage of averaged differences between two successive complexes.

These features were available for 107 patients out of 186.

The selected structure for the conventional single hidden layer neural network had one hidden neuron in its hidden layer.

Concerning the ad hoc network, with three hubs of inputs, it was found that the most appropriate nonlinear transformation, for each subnetwork, was performed by a single neuron with sigmoid output. In other words, the subnetworks shown on Figure 1 had no hidden neuron, i.e. performed a linear separation between the classes.

The performance of the conventional classifier, estimated as described in section 2.3 with $K' = 10$ resulted in an average reduction of the ICD-implantation of 52% (std. 19%). The averaged negative predictive value (NPV) assessed on cross-test was 68% (std. 13%); it is the ratio of the number of patients who are correctly classified as not requiring an ICD-implantation to the number of patients who were classified as not requiring it. The averaged positive predictive value (PPV), which is the proportion of patients rightly classified as needing an ICD-implantation among the patients classified as requiring it, was 25% (std. 20%).

Likewise, the estimated performances obtained by the ad hoc classifier were an averaged reduction of the ICD-

implantations of 59% (std. 15%), with an average NPV of 77% (std. 13%) and a PPV of 31% (std. 19%).

In other words, let us build, for each classifier, an overall confusion matrix by summing the ten matrices produced in the performance estimation procedure. With this “theoretical” classifier, based on the performances of the conventional classifier, only 52 out of the 107 patients would be implanted, resulting in a 51.4% reduction of the number of implantations. Among patients for whom implantation is recommended by the classifier, 13 actually require it, resulting in a PPV of 25%, and among the 55 patients for whom implantation is rejected, 39 do not require it, resulting in a NPV of 71% (Table 2).

In the same situation, a “theoretical” classifier based on the performances of the ad hoc classifier would recommend a reduction of ICD implantations by 58.9%. Among the 44 patients for whom an implantation is recommended, 14 really need it, thus the PPV is equal to 32%. Among the 63 patients for whom the implantation is considered as unrequired, 48 do actually not need it, which reflects a NPV of 76% (Table 3).

Table 2. Performances of the conventional classifier.

Overall confusion matrix		“Theoretical” classifier	Designed classifiers
39	39	NPV = 71%	NPV = 68±13%
16	13	PPV = 25%	PPV = 25±20%
Correctly classified patients			5.1 ± 2.0

Table 3. Performances of the ad hoc classifier.

Overall confusion matrix		“Theoretical” classifier	Designed classifiers
48	30	NPV = 76%	NPV = 77±13%
15	14	PPV = 32%	PPV = 31±19%
Correctly classified patients			6.2 ± 1.5 *

* conventional vs ad hoc classifiers: p-value = 0.0547

4. Discussion

In this study, the objective was to reduce the rate of ICD-implantation with more than 90% of negative predictive value and at least 20% of positive predictive value. The reduction of ICD implantations made possible by both of the designed classifiers is noteworthy and the desired PPV is obtained in both cases. Furthermore, in this experimental case, the contribution of the decomposition of the inputs according to their arrhythmogenic participation provides a slight improvement (p-value = 0.0547) but is not statistically significant. Nonetheless, the aim in NPV remains out of reach considering the limitations we have to face.

The database contained few examples and was unbalanced, making the learning of the training set

features difficult, regardless the complexity of the network.

Another limitation of the database is the length of the recordings, which was only 30 minutes, at any time in the daytime; it was thus impossible to study some time periods that would be of interest, such as the hour before awakening. Furthermore, it has been impossible to calculate some descriptors in the usual way (for example, some descriptors of the HRV are commonly averaged on 24 hours) and a temporal analysis of the descriptor variations was unfeasible.

Therefore, repeating the same process of classifier construction on a sizable database of 24-hr pre-implantation Holter recordings of patients equipped with an ICD in primary prevention seems to be mandatory.

5. Conclusion

Improving prophylactic ICD-implantation candidate selection by automatic classification from ECG features may be possible. Nevertheless, to reach this aim, getting more suitable and larger databases is essential to decrease the number of False Negatives, hence increase the negative predictive value.

References

- [1] Moss A, Cannom D, Daubert J, et al. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial II (MADIT II): Design and Clinical Protocol. Ann Noninvasive Electrocardiol 1999;4:83-91.
- [2] Bardy GH, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. The New England Journal of Medicine 2005;252(3):225-37.
- [3] Gehi A, Haas D, Fuster V. Primary Prophylaxis With the Implantable Cardioverter-Defibrillator: The Need for Improved Risk Stratification. JAMA. 2005;294(8):958-960.
- [4] Coumel P. The management of clinical arrhythmias. An overview on invasive versus non-invasive electrophysiology, European Heart Journal 1987;8:92-99.
- [5] Stoppiglia H, Dreyfus G, Dubois R, Oussar Y. Ranking a random feature for variable and feature selection. Journal of Machine Learning Research 2003;3:1399-1414.
- [6] Modha DS, Fainman Y. A learning law for density estimation. IEEE Trans. on Neural Network, 1994;5(3): 519-523.
- [7] Qian N. On the momentum term in gradient descent learning algorithms. Neural Networks 1999;12:145-151.
- [8] Gill PE, Murray W, Wright MH. Practical Optimization. New York, Academic Press, 1981.
- [9] MacKay, D. A practical Bayesian framework for backpropagation networks. Neural Computation 1992;4(3):448-472.

Address for correspondence.

Charles-Henri Cappelaere, Sorin CRM
4 av. Réaumur, 92140 Clamart, France
ch.cappelaere@gmail.com