



HAL
open science

Méthodes probabilistes pour le monitoring cardio-respiratoire des nouveau-nés prématurés

Matthieu Doyen

► **To cite this version:**

Matthieu Doyen. Méthodes probabilistes pour le monitoring cardio-respiratoire des nouveau-nés prématurés. Traitement du signal et de l'image [eess.SP]. Université de Rennes, 2018. Français. NNT : 2018REN1S049 . tel-02040949

HAL Id: tel-02040949

<https://theses.hal.science/tel-02040949v1>

Submitted on 20 Feb 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE / UNIVERSITÉ DE RENNES 1

SOUS le sceau de l'Université Bretagne Loire

pour le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE RENNES 1

Mention : Signal, Image, Vision

Ecole doctorale MathSTIC

présentée par

Matthieu DOYEN

préparée à l'unité de recherche LTSI - INSERM U1099

Laboratoire de Traitement du Signal et de l'Image

Université de Rennes 1

**Méthodes probabilistes
pour le monitoring
cardio-respiratoire
des nouveau-nés
prématurés**

Thèse soutenue à Rennes

le 12 mars 2018

devant le jury composé de :

Rémi DUBOIS

MCU - Université de Bordeaux /rapporteur

Julien OSTER

CR - INSERM - Université de Lorraine /rapporteur

Sabine VAN HUFFEL

Pr - Université de KU Leuven /examinateur

Alain BEUCHÉE

PU-PH - Université de Rennes 1 /examinateur

Guy CARRAULT

Pr - Université de Rennes 1 /co-directeur de thèse

Alfredo HERNÁNDEZ

DR - INSERM - Université de Rennes 1
/co-directeur de thèse

Resume

This thesis will aim to develop original methods for the robust detection and extraction of indicators in the clinical context, with the final objective of developing a real-time monitoring station in neonatal intensive care unit. Thus, a generic multi-indicator probabilistic detector will be proposed to extract events of interest from physiological signals in real time. Based on a probabilistic approach coupled with an original fusion method using Kullback–Leibler divergence to adaptively adjust the relative contribution of each feature in real-time, the proposed method yields promising results, especially on highly-artifacted signals. These preliminary results offer some promising perspectives for various challenging monitoring situations. A specific implementation dedicated to QRS complex detection is proposed. This detector will then be coupled with semi-hidden Markov models to decide reliable period for the calculation of statistical markers from physiological signals. In the following, investigations on apnea-bradycardia detectors in clinical monitoring context will be conducted through a clinical study. Then, a software solution will be proposed to integrate these methods in real time within the neonatal intensive care units. Finally, the clinical interests of these tools will be demonstrated through a study examining the influences of bilirubin levels on cardiac variability.

Remerciements

Ce travail de thèse n'a pu être réalisé que grâce au concours de nombreuses personnes à qui j'exprime ma profonde gratitude. Je voudrais tout d'abord remercier les membres de mon jury de thèse. Merci à Julien Oster et Rémi Dubois d'avoir accepté de rapporter mon travail de thèse. La pertinence de vos remarques et commentaires m'a permis d'améliorer à la fois le manuscrit et la présentation orale. Merci également à Sabine Van Huffel d'avoir accepté d'examiner mon travail. Merci à Alain Beuchée d'avoir présidé ce jury, mais aussi pour tous les échanges que nous avons eus durant cette thèse.

J'adresse un immense remerciement à mes deux directeurs de thèse, Guy Carrault et Alfredo Hernández, ainsi que Di Ge, mon encadrant. Votre soutien, votre expertise, vos conseils, vos suggestions ont été plus que précieux pour moi. J'ai appris énormément à vos côtés et je vous en suis très reconnaissant. Je tenais aussi à vous remercier pour la bienveillance dont vous avez fait preuve à mon égard. Travailler avec vous fut un réel plaisir.

Je tiens aussi à remercier chaleureusement Patrick Pladys avec qui j'ai eu de nombreux échanges et collaborations très enrichissants. Merci à Anne-Marie Lamour pour son aide et le temps qu'elle m'a consacré à l'hôpital.

Mes remerciements à Lotfi Senhadji, directeur du LTSI, pour son accueil et sa gentillesse ; à Muriel, Patricia et Soizic pour les instants drôles et "musicaux" partagés ensemble ; à Fabrice, notre MacGyver du LTSI, pour sa bonne humeur et toute l'aide qu'il m'a apportée ; et enfin à Amar, Laurent, Jean-Claude et Ahmad, pour ces très bons moments, sportifs ou non, passés avec vous.

Merci à Fabienne, Virginie, Antoine, Johanne, Oscar et Régine que j'ai eu la chance de connaître comme enseignants puis collègues.

Merci aux autres doctorants avec qui j'ai partagé ces années aux LTSI. Je pense en particulier à Karim, Pablo et Sandie, mes amis et acolytes du Baroom (et de barbecue, de DBZ, de soirées garage ...), à l'équipe top 1

d'Escape (Auré, Sophie et Micka), au club des gourmets (BatBat, Mahmoud, Fred, Momo). Je n'oublie pas non plus les amigos sud-américains (Gustavo, Andrés, Diego, David, Juan-David), italiens (Costi, Héléna, Remo), libanais (Hala, Sally, Ahmad), Islandais (il se reconnaîtra), français (Hélène, Axel, Mathieu, Matthieu, Nawras, Laurent, Yvan, Guillaume) ou autres (Eugenia, Siouar) du LTSI. Merci encore à vous pour tous ces moments passés ensemble. Une pensée également pour mes colocs de bureau, Mireia, Nadine, Daniel et Hector. Travailler dans la bonne humeur et l'entraide, entouré de ses amis, est un privilège qui me manquera beaucoup.

Pour finir, j'aimerais remercier ma famille ainsi que ma belle-famille pour leur soutien sans faille. Merci Carole, Josiane, Max et Daniel. Merci tonton, tata.

Merci Flo, Solange et Steph. Je n'ai pas eu autant de temps à vous consacrer que je l'aurais souhaité durant cette thèse, mais sachez que les moments passés avec vous furent très importants et source de motivation pour moi. Merci à mes parents sans qui rien n'aurait été possible. Vous avez toujours fait votre maximum pour ma réussite, je ne saurais jamais vous exprimer à quel point je vous en suis reconnaissant.

Je vous aime tendrement.

Enfin, merci à ma moitié, Ophélie. Tu as su me motiver, m'encourager et me combler de bonheur. Je t'aime très fort.

Publications associées

Articles dans des revues internationales

1. VANDENBROUCKE L., DOYEN M., LE LOUS M., BEUCHÉE A., LOGET P., CARRAULT G., PLADYS P., Chorioamnionitis following preterm premature rupture of membranes and fetal heart rate variability. PLoS One. 2017 Sep 25 ;12(9) :e0184924. doi : 10.1371/journal.pone.0184924. eCollection 2017

2. DOYEN M., GE D., HERNANDEZ A., BEUCHEE A., CARRAULT G., Robust, real-time QRS detector based on a multi-feature probabilistic method, accepté avec révisions à IEEE-JBHI

3. DOYEN M., FLAMANT C., FAVRAIS G., ALTUVE M., LAVIOLLE B., BEUCHÉE A., HERNANDEZ A., CARRAULT G., PLADYS P., A robust method for early bradycardia detections in neonatology, soumis à PlosOne

Communications dans des conférences internationales

4. DOYEN M., GE D., CARRAULT G., HERNANDEZ A., Selection of reliable RR interval segments using Hidden semi-Markov models, accepté pour le Computing in Cardiology (CINC) 2018.

5. PLADYS P., DOYEN M., FLAMANT C., FAVRAIS G. HERNANDEZ A., Setting of heart rate alarms in neonatology for an early detection of bradycardias, The Pediatric Academic Societies (PAS) Meeting, 2017

6. LEVINE E., NGUYEN T., DOYEN M., COSTET N., HERNANDEZ., BEUCHÉE A., Impact de la bilirubine non conjuguée sur la régulation du rythme cardiaque chez le nouveau-né prématuré, communication orale lors du congrès des JFRN-SFN 2016 127 128

Communications dans des groupes de travaux

7. DOYEN M., GE D., HERNANDEZ A., CARRAULT G., Détecteur probabiliste robuste d'onde R adapté au monitoring temps-réel, Présentation au GDR-ISIS Méthodes d'apprentissage statistiques et applications à la santé, 2015

Dépôts de logiciels

8. DOYEN M., HERNANDEZ A. Dépôt du logiciel SYNaPSE (SYstem for Nonintrusive Physiological Signal Explorations)

[APP IDDN.FR.001.080014.000.D.P.2014.000.31230]

9. DOYEN M., GE D., CARRAULT G., HERNANDEZ A., Dépôt de la librairie MFPD (Multi-Feature Probabilistic Detector) [en cours]

10. JANVIER T., M., HERNANDEZ A. DOYEN M., Dépôt du logiciel eSYNaPSE (Embedded System for Nonintrusive Physiological Signal Explorations) [en cours]

11. JANVIER T., M., HERNANDEZ A. BOUSTOULER E., DOYEN M., TUDORET F., Dépôt de la librairie SYNaPSE API (Embedded System for Nonintrusive Physiological Signal Explorations Application Programming Interface) [en cours]

Table des matières

| | |
|---|-----------|
| Introduction | 1 |
| Bibliographie | 5 |
| 1 Contexte général : Monitoring physiologique des nouveau-nés prématurés | 7 |
| 1.1 La prématurité en chiffres | 7 |
| 1.2 Prise en charge de l'enfant prématuré | 9 |
| 1.3 Variables physiologiques d'intérêt en USIN | 11 |
| 1.3.1 La fréquence respiratoire | 11 |
| 1.3.2 La saturation en oxygène | 12 |
| 1.3.3 La température | 13 |
| 1.3.4 L'électrocardiogramme | 15 |
| 1.3.5 La variabilité de la fréquence cardiaque | 20 |
| 1.4 Conclusions | 23 |
| Bibliographie | 25 |
| 2 Détecteur probabiliste multicaractéristique | 29 |
| 2.1 Motivations | 29 |
| 2.2 Principe général | 31 |
| 2.3 Implémentation spécifique du MFPD adaptée à la détection robuste et en temps réel des complexes QRS | 33 |
| 2.3.1 Prétraitement | 33 |
| 2.3.2 Extraction des caractéristiques | 34 |
| 2.3.3 Initialisation et remise à zéro des distributions | 39 |
| 2.3.4 Caractérisation probabiliste des candidats | 40 |
| 2.3.5 Fusion des décisions | 40 |
| 2.3.5.1 Solutions envisagées | 40 |
| 2.3.5.2 Solution mise en place | 41 |
| 2.3.6 Méthode d'évaluation | 44 |
| 2.3.6.1 Bases de données | 44 |

| | | |
|---------|--|----|
| 2.3.6.2 | Critère d'évaluation | 44 |
| 2.3.6.3 | Méthodes de comparaison | 45 |
| 2.3.6.4 | Optimisation des paramètres | 45 |
| 2.4 | Résultats | 48 |
| 2.4.1 | Exemple de signaux traités et des caractéristiques extraites | 48 |
| 2.4.2 | Analyse des densités de probabilité sélectionnées | 48 |
| 2.4.3 | Pertinence de la fusion proposée | 51 |
| 2.4.4 | Évaluation de la performance | 52 |
| 2.4.4.1 | Évaluation 1 sur la base expérimentale | 52 |
| 2.4.4.2 | Évaluation 2 sur la base de test | 54 |
| 2.5 | Discussion | 54 |
| 2.6 | Conclusions | 57 |

Bibliographie **59**

| | | |
|----------|---|-----------|
| 3 | Segmentation par HSMM de périodes fiables pour la détection du QRS | 63 |
| 3.1 | Introduction | 63 |
| 3.2 | État de l'art | 64 |
| 3.2.1 | Correction de la série RR | 64 |
| 3.2.2 | Analyse des moments statistiques de l'ECG | 65 |
| 3.2.3 | Recherche de périodes stationnaires depuis la série RR . | 66 |
| 3.2.4 | Motivations | 67 |
| 3.3 | Introduction aux HSMM | 67 |
| 3.3.1 | Notations | 68 |
| 3.3.2 | Modèle de Markov | 68 |
| 3.3.3 | Modèle de Markov caché | 69 |
| 3.3.4 | Modèle semi-Markovien caché | 70 |
| 3.3.5 | Utilisation des HSMM | 71 |
| 3.3.5.1 | L'évaluation | 71 |
| 3.3.5.2 | L'apprentissage | 71 |
| 3.3.5.3 | Inférence | 72 |
| 3.4 | Recherche de segments stables par HSMM | 72 |
| 3.4.1 | Présentation de l'algorithme de segmentation | 72 |
| 3.4.2 | Phase d'entraînement | 74 |
| 3.4.2.1 | Génération des séquences d'observations | 74 |
| 3.4.2.2 | Méthode d'initialisation des paramètres | 74 |
| 3.4.3 | Méthodes d'évaluation | 75 |
| 3.4.4 | Bases de données | 76 |
| 3.5 | Résultats | 77 |
| 3.5.1 | Illustration du fonctionnement | 77 |

| | | |
|----------------------|---|-----------|
| 3.5.2 | Évaluation sur la base de test 1 | 78 |
| 3.5.3 | Évaluation sur la base de test 2 | 80 |
| 3.6 | Conclusion | 81 |
| Bibliographie | | 85 |
| 4 | Détection d'événements d'apnée-bradycardie chez le nouveau-né prématuré | 89 |
| 4.1 | Introduction | 89 |
| 4.2 | Méthode | 90 |
| 4.2.1 | Matériel | 90 |
| 4.2.1.1 | Acquisition des ECG en USIN | 90 |
| 4.2.1.2 | Acquisition des alarmes | 91 |
| 4.2.2 | Évaluation clinique | 93 |
| 4.2.2.1 | Critères de jugement | 93 |
| 4.2.2.2 | Base d'entraînement | 94 |
| 4.2.2.3 | Base de test | 94 |
| 4.2.3 | Méthodes de détection des bradycardies | 95 |
| 4.2.3.1 | Détection des complexes QRS | 95 |
| 4.2.4 | Détecteurs testés | 95 |
| 4.2.4.1 | Détection à seuils fixes | 96 |
| 4.2.4.2 | Détection à seuils relatif et fixe | 96 |
| 4.2.4.3 | Détecteur par changements abrupts | 96 |
| 4.2.4.4 | Méthode par fusion optimale | 98 |
| 4.2.5 | Évaluation des performances | 100 |
| 4.2.5.1 | Réglage des paramètres | 100 |
| 4.2.5.2 | Méthodologie d'annotation | 100 |
| 4.2.6 | Méthodologie d'évaluation | 101 |
| 4.2.6.1 | Critère de performance | 103 |
| 4.3 | Résultats | 103 |
| 4.3.1 | Résultats cliniques | 103 |
| 4.3.2 | Performances de détection : résultats obtenus avec l'évaluation à l'échantillon | 104 |
| 4.3.3 | Explication des résultats | 105 |
| 4.3.3.1 | Monte-Carlo cross-validation pour la méthode D_{FO} | 108 |
| 4.3.3.2 | Résultats optimaux de la méthode D_{AC} | 108 |
| 4.3.4 | Performances de détection : résultats obtenus avec l'évaluation à l'événement | 109 |
| 4.3.5 | Observations préliminaires de la dynamique des bradycardies | 110 |

| | | |
|----------|---|------------|
| 4.4 | Conclusions | 112 |
| | Bibliographie | 115 |
| 5 | Développement d'une plate-forme de monitoring pour la recherche translationnelle en USIN | 119 |
| 5.1 | Plate-forme de monitoring pour la recherche translationnelle . . | 119 |
| 5.1.1 | Description générale de la plate-forme | 122 |
| 5.2 | Description de l'application SYNAPSE | 124 |
| 5.3 | Résultats | 127 |
| 5.3.1 | Enregistrement de données physiologiques | 128 |
| 5.3.2 | Application clinique : influence de la bilirubinémie sur les paramètres de variabilité cardiaque chez le nouveau-né prématuré | 129 |
| 5.3.2.1 | Contexte clinique | 129 |
| 5.3.2.2 | Protocole clinique | 130 |
| 5.3.2.3 | Analyse des signaux | 130 |
| 5.3.2.4 | Analyse statistique | 131 |
| 5.3.2.5 | Résultats de l'étude | 132 |
| 5.3.2.6 | Perspectives de l'étude | 134 |
| 5.4 | Conclusion | 134 |
| | Bibliographie | 135 |
| 6 | Conclusion et perspectives | 137 |
| | Bibliographie | 141 |
| A | Application of the Karush-Kuhn-Tucker on the MAP of Beta distribution | 143 |
| A.1 | About the KKT | 143 |
| A.2 | MAP for the Beta distribution | 144 |
| B | Kulback-Leiber divergence for generalized normal distributions | 147 |
| C | Protocole propriétaire Philips et machine à états | 151 |
| | Bibliographie | 157 |
| | Table des figures | 159 |
| | Liste des tableaux | 167 |

Introduction

Les unités de réanimation ou de soins intensifs néonataux (USIN) ont été créées pour accueillir les nouveau-nés nécessitant une attention particulière en raison d'une prématurité (naissance avant le terme des 37 semaines de grossesse), d'un syndrome de détresse respiratoire, d'une infection ou bien de malformations congénitales (cardiaques, intestinales ou rénales) par exemple. Au sein de ces unités, le personnel soignant prodigue des soins à l'enfant, échange avec les parents et surveille étroitement l'état de santé de l'enfant en continu via des stations de monitoring. Ce suivi continu et permanent est vital, compte tenu de la santé souvent très fragile des nouveau-nés admis dans ces unités. Cette surveillance a connu peu d'évolutions technologiques au cours des 30 dernières années [1], les principales variables physiologiques monitorées en continu étant toujours la respiration, la température, la saturation en oxygène et la fréquence cardiaque. Ces variables sont indispensables pour caractériser l'état de santé du nouveau-né [2] en vue d'une intervention rapide, afin de maximiser les chances de survie de l'enfant. Cependant, des marqueurs statistiques plus complexes peuvent être déterminés à partir de ces signaux, en particulier pour définir une approche anticipative des soins. Par exemple, le dispositif HeRo [3], basé sur la détermination d'un score de "bonne santé" à partir de marqueurs dérivés de la variabilité cardiaque, est utilisé pour estimer le risque d'infections. Les auteurs revendiquent que ce score montre des signes précoces d'un fonctionnement anormal du système cardiovasculaire, qui peut être utilisé par les médecins pour examiner le nourrisson avec plus d'attention, diagnostiquer les problèmes plus tôt ou anticiper les traitements. La mortalité chez les patients atteints de septicémie tardive a chuté de 19.6 % à 11.8% chez les enfants utilisant le dispositif. Les résultats sont donc encourageants, mais encore limités, car la réduction de la mortalité n'est pas significative chez les enfants souffrant d'autres pathologies que le sepsis [3].

Au sein du Laboratoire Traitement du Signal et de l'Image (LTSI), le monitoring des signaux physiologiques est une thématique centrale depuis de nombreuses années, notamment dans le cadre du projet KISS (Knowledge-based Interactive Signal monitoring System) [4], au sein duquel les problématiques

liées à l'acquisition, le traitement des signaux et la modélisation mathématique des phénomènes sous-jacents au monitoring intelligent dans les Unités de Soins Intensifs Coronarien (USIC), ont été traités [5][6][7][8]. Plus récemment, le projet INTEM a conduit au développement d'un système permettant de monitorer l'apparition de bradycardies chez le nouveau-né prématuré. Le projet PASITHEA s'est intéressé au monitoring et au traitement des syndromes d'apnées du sommeil par stimulation autonome kinesthésique auto adaptative [9][10]. Enfin, le LTSI est actuellement engagé au sein du projet européen DigiNewB, ayant pour objectif principal de dériver des indices d'infection (sepsis) et de maturation des nouveau-nés prématurés à partir d'informations multimodales provenant de signaux physiologiques (ECG, respiration, saturation en oxygène), du son (analyse des pleurs) ou de la vidéo (quantification et étude des mouvements).

Ces multiples projets nous permettent d'appréhender avec un recul important les spécificités et contraintes du monitoring cardio-respiratoire en unité de soins. Il en ressort que la détection fiable d'événements d'intérêt (complexe QRS de l'ECG, cycles respiratoires...) en temps réel reste un problème complexe de par la nature bruitée et fortement non stationnaire des signaux physiologiques acquis en contexte clinique. De plus, la translation des résultats obtenus en post-traitement (via des protocoles cliniques établis) vers des informations pertinentes pour le personnel soignant au sein des USIN, est une autre difficulté majeure.

Le présent travail de thèse se positionne donc dans ce contexte de monitoring avancé et a comme objectif principal de proposer des nouvelles méthodes facilitant l'extraction robuste, continue et temps réel des principales variables physiologiques, en contexte clinique, à partir de signaux cardio-respiratoires. Des méthodes multivariées et probabilistes seront privilégiées dans ce but. Un second objectif est de faciliter la translation de ces méthodes vers la clinique, au moyen de plateformes spécialisées. Pour cela, ce travail a été divisé en quatre grandes parties :

- La proposition d'une méthode originale de détection temps réel probabiliste multicaractéristique (chapitre 2), permettant de répondre à la problématique d'extraction robuste d'événements d'intérêt à partir de signaux physiologiques bruités. Générique, il sera en particulier appliqué à la détection robuste du QRS d'un signal ECG. La méthode est basée sur le calcul temps réel de plusieurs probabilités postérieures, concernant les propriétés du signal, qui sont ensuite fusionnées au sein d'un nœud de décision reposant sur l'utilisation pondérée de la divergence de Kullback-Leibler.

- La proposition d’une approche impliquant plusieurs modèles semi-markoviens cachés, visant la segmentation de périodes au sein desquelles le détecteur temps réel probabiliste multicaractéristique fournit les détections d’évènements les plus fiables (chapitre 3). Grâce à l’analyse de la dynamique d’informations probabilistes caractérisant les événements d’intérêts, cette méthode permet d’améliorer encore la robustesse du détecteur proposé au chapitre 2. Générique elle aussi, elle sera appliquée au cas spécifique du débruitage des séries RR, qui seront utilisées dans des analyses autonomiques.
- La sélection d’un détecteur optimal pour le monitoring d’évènements d’apnée-bradycardie, en termes de fiabilité et précocité, à partir de données ECG obtenues chez le nouveau-né (chapitre 4). Les performances du détecteur retenu seront comparées aux alarmes générées par un dispositif industriel de suivi continu classiquement utilisé en service de néonatalogie (moniteur Philips IntelliVue).
- La conception et le développement d’une plateforme logicielle SYNaPSE (*S*ystem for *N*oninvasive *P*hysiological *S*ignal *E*xplorations) (chapitre 5), permettant l’acquisition de divers signaux physiologiques en très grande quantité, et de façon non invasive, au sein des unités de soins. La conception modulaire de cette plateforme, ainsi que ses propriétés temps réel, permettent l’intégration simple et rapide de méthodes de traitement du signal complexes. SYNaPSE se révélera être un atout précieux pour faciliter la translation des méthodes proposées dans cette thèse, depuis la recherche vers l’utilisation clinique en temps réel.

Ce mémoire de thèse reprend donc l’organisation décrite ci-dessus. Il est complété par un dernier chapitre présentant les conclusions générales et les perspectives de recherche associées à ce travail.

Bibliographie

- [1] M. Villarroel, A. Guazzi, J. Jorge, S. Davis, P. Watkinson, G. Green, A. Shenvi, K. McCormick, and L. Tarassenko, “Continuous non-contact vital sign monitoring in neonatal intensive care unit,” Healthcare Technology Letters, vol. 1, pp. 87–91, 09 2014.
- [2] M. Carey, Cardiac Arrhythmias, An Issue of Critical Care Nursing Clinics of North America, vol. 28 of 1st. Elsevier, Aug 2016.
- [3] K. D. Fairchild, R. L. Schelonka, D. A. Kaufman, W. A. Carlo, J. Kattwinkel, P. J. Porcelli, C. T. Navarrete, E. Bancalari, J. L. Aschner, M. W. Walker, J. A. Perez, C. Palmer, D. E. Lake, T. M. O’Shea, and J. R. Moorman, “Septicemia mortality reduction in neonates in a heart rate characteristics monitoring trial,” Pediatric research, vol. 74, pp. 570–575, 11 2013.
- [4] P. Siregar, J. Coatrieux, and P. Le Beux, “Kiss : Knowledge based interactive signal monitoring system,” AIM A10006, 1989.
- [5] G. Passariello, Monitoring intelligent en unité de soins intensifs pour coronariens : aspects traitement du signal. PhD thesis, Université de Tours, 1991.
- [6] F. Mora, Monitoring intelligent en unité de soins intensifs pour coronariens : connaissances et interfaces. PhD thesis, Université de Tours, 1991.
- [7] P. Mabo, C. Pouillot, A. Kermarrec, B. Lelong, H. Lebreton, and C. Daubert, “Lack of physiological adaptation of the atrioventricular interval to heart rate in patients chronically paced in the aair mode,” Pacing and Clinical Electrophysiology, vol. 14, no. 12, pp. 2133–2142, 1991.
- [8] A. AMA Hernández, G. Carrault, F. Mora, L. Thoraval, G. Passariello, and S. J-M, “Multisensor fusion for atrial and ventricular activity detection in coronary care monitoring,” IEEE Trans Biomed Eng., vol. 46, pp. 1186–90, Oct 1999.

- [9] A. Hernández, G. Guerrero, D. Feuerstein, L. Graindorge, D. Perez, A. Amblard, P. Mabo, J.-L. Pépin, and L. Senhadji, “Pasithea : An integrated monitoring and therapeutic system for sleep apnea syndromes based on adaptive kinesthetic stimulation,” IRBM, vol. 37, no. 2, pp. 81 – 89, 2016. TecSan 2012.
- [10] A. I. Hernández, D. O. Perez Trenard, D. Feuerstein, C. Loiodice, L. Graindorge, G. Guerrero, N. Limousin, F. Gagnadoux, Y. Dauvilliers, R. Tami-sier, A. Prigent, P. Mabo, A. Amblard, L. Senhadji, and J.-L. Pépin, “Kinesthetic stimulation for obstructive sleep apnea syndrome : an “on-off” proof of concept trial,” European Respiratory Journal, vol. 50, 09 2017.

Contexte général :

Monitoring physiologique des nouveau-nés prématurés

1.1 La prématurité en chiffres

Une grossesse dure en moyenne 280 jours à partir du premier jour des dernières règles, soit 40 semaines d'aménorrhée (SA). Cette période permet au fœtus de développer l'ensemble des organes et réflexes nécessaires à la vie extra-utérine. L'enfant est considéré comme prématuré si l'accouchement survient avant 37 SA. Suivant le terme de la naissance, quatre niveaux de prématurité sont définis en contexte clinique :

- Faible prématurité, pour une naissance entre 33 et 37 SA .
- Grande prématurité, entre 28 et 32 SA.
- Très grande prématurité, de 25 à 27 SA.
- Extrême prématurité, moins de 24 SA.

La naissance prématurée d'un enfant interrompt son développement au sein de l'utérus maternel, ses organes sont présents, mais peuvent être immatures. La santé de l'enfant est fortement dépendante de l'âge et du poids gestationnel à la naissance. Ainsi, plus l'enfant est prématuré, plus graves et fréquents sont les problèmes de santé rencontrés. Les plus courants sont [1] :

- Respiratoires : syndrome de détresse respiratoire, maladie des membranes hyalines et dysplasie broncho-pulmonaire.

- Neurologiques : apnée du prématuré, rétinopathie, infirmité motrice cérébrale et hémorragie cérébrale intraventriculaire.
- Cardiovasculaires : persistance du canal artériel.
- Infectieux : septicémie, pneumonie et infection urinaire.
- Hématologiques : anémie, ictère et thrombopénie.
- Métaboliques : hypoglycémie, hypocalcémie et hypothermie.
- Digestifs : entérocolite nécrosante et résidus gastriques.

Certains de ces problèmes peuvent entraîner la mort du nourrisson, ou bien causer des handicaps, des infirmités motrices cérébrales ou des retards de développement.

Dans le monde, quelque 15 millions de bébés prématurés naissent chaque année (environ 1 sur 10) et ce nombre est en augmentation. En 2015, ce phénomène a causé près d'un million de décès faisant des naissances prématurées et les complications qui y sont liées la cause principale de mortalité chez les enfants de moins de 5 ans [2]. Les taux de survie sont très inégaux d'un pays à l'autre. Dans les pays à faible revenu, la moitié des bébés nés à 32 semaines décèdent en raison du manque de soins de base (maintien au chaud, traitement des infections et problèmes respiratoires . . .). Dans les pays à revenu intermédiaire, l'utilisation insuffisante de la technologie entraîne un plus grand nombre d'incapacités chez les bébés prématurés qui survivent à la période néonatale. Dans les pays riches, la quasi-totalité de ces bébés survit [3].

En France et dans de nombreux pays développés, le taux de naissances prématurées est en hausse ces dernières années. La prématurité est passée de 5,9% des naissances en 1995 à 7,4% en 2010 [4]. Cette hausse est liée à de multiples facteurs : augmentation de la prématurité consentie (naissance anticipée après concertation obstétrico-pédiatrique dans l'intérêt de la mère et/ou de l'enfant), mode de vie des futures mères (âge, conditions socio-économiques, stress et fatigue liés au travail), fécondations in vitro favorisant les grossesses multiples, etc. Ainsi, entre 50 000 et 60 000 enfants naissent prématurément chaque année. Parmi eux, 85% sont faiblement prématurés, 10% sont de grands prématurés et 5% sont de très grands ou extrêmes prématurés. On sait aussi que 52% des enfants nés entre 24 et 28 SA, 93% de ceux nés entre 29 et 33 semaines et 99% de ceux nés entre 34 et 36 semaines ont survécu. Pour ces mêmes tranches d'âge, les taux de paralysie cérébrale sont respectivement de 7%, 4% et 1%. À l'âge de 5 ans, 12% des grands prématurés présentent des déficiences intellectuelles (de modérées à sévères), 36% présentent des troubles moteurs, sensoriels ou cognitifs (5% sévères, 9% modérés et 25% mineurs) et



FIGURE 1.1: Photo d'un nouveau-né prématuré en couveuse, on peut voir les électrodes permettant l'acquisition de l'ECG et de la respiration ainsi qu'une sonde gastrique [6].

34% ont besoin des soins spéciaux [5]. En 20 ans, l'évolution de la prise en charge anté- et post-natale (au sein des USIN) des enfants prématurés a permis d'augmenter le taux de survie d'un bébé né autour du sixième mois de 10%, les handicaps moteurs ont eux été réduits de moitié. En revanche, chez les prématurés extrêmes, les progrès concernant la survie générale et surtout sans déficience sont faibles.

1.2 Prise en charge de l'enfant prématuré

La prise en charge de l'enfant au sein de l'hôpital dépend de son stade de prématurité. Les prématurés extrêmes et grands prématurés sont accueillis en service de réanimation néonatale où ils reçoivent les soins nécessaires et adaptés à leurs risques et bénéficient d'une surveillance renforcée. Ils sont ensuite orientés vers les soins intensifs, puis en service de néonatalogie quand leur état de santé est jugé stable (généralement lorsqu'ils sont autonomes sur les aspects respiratoire et digestif). Au sein de ces différents services, l'objectif est de se rapprocher au maximum de l'environnement intra-utérin (niveau bas de lumière, pas d'alternance jour/nuit, faible niveau sonore, postures en flexion) via notamment l'utilisation des couveuses (voir Fig. 1.1). En plus de cela, l'enfant est équipé de dispositifs automatisés de surveillance qui permettent au personnel soignant de vérifier les principales fonctions vitales du prématuré (respiration, température, saturation en oxygène et fréquence cardiaque). Dif-

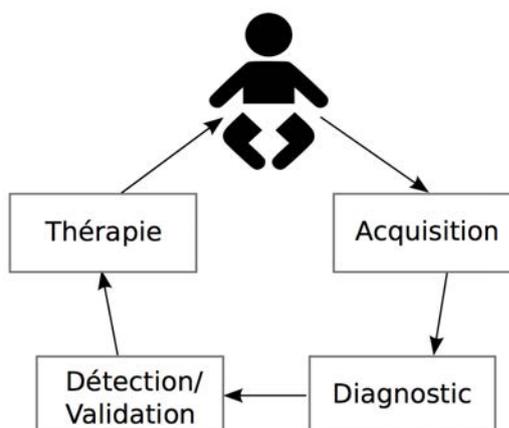


FIGURE 1.2: Cycle de surveillance pour un nouveau-né prématuré en USIN d'après [1].

férentes alarmes alertent le personnel soignant en cas de danger pour l'enfant afin de prodiguer rapidement les soins adaptés. Ces dispositifs sont utilisés au sein d'un processus itératif intégrant les étapes suivantes [1] (Fig. 1.2) :

1. Acquisition continue de données.
2. Estimation de l'état de l'enfant.
3. Détection et validation d'événements à risque.
4. Application de soins adaptés.

Par exemple, lorsqu'un épisode d'apnée-bradycardie (voir §4) survient (importante baisse de la fréquence cardiaque conjuguée à une diminution de la saturation en oxygène), un membre de l'équipe soignante averti par les alarmes se rend au plus vite dans la chambre concernée, se lave les mains et applique une stimulation tactile jusqu'à l'arrêt de l'épisode d'apnée-bradycardie. Le délai d'intervention en cas d'alarme est très important car il impacte directement la gravité des séquelles et conditionne souvent la difficulté à arrêter un épisode dangereux pour l'enfant. Pour une apnée-bradycardie par exemple, plus le délai d'intervention est long, plus il est difficile de l'arrêter et plus la thérapie devient complexe et risquée (manœuvres de réanimation ou d'intubation).

L'analyse des signaux physiologiques ne se limite pas à ce monitoring interventionnel d'urgence. En effet, à partir de l'extraction de marqueurs statistiques sur de moyennes ou longues périodes depuis ces signaux, il est possible d'anticiper sur la santé future de l'enfant, d'estimer son inconfort, etc. Des exemples concrets sont présentés en §1.3.5.

1.3 Variables physiologiques d'intérêt en USIN

Comme explicité dans la section précédente, la surveillance en USIN repose sur le monitoring continu de plusieurs variables physiologiques (respiration, température, saturation en oxygène et fréquence cardiaque). Dans cette section, nous expliquons brièvement les enjeux cliniques et technologiques liés à la mesure de ces variables. La suite de cette thèse et ses différentes applications étant essentiellement centrées sur la variabilité cardiaque, un soin particulier sera apporté dans l'introduction de celle-ci.

1.3.1 La fréquence respiratoire

Les problèmes respiratoires chez le nouveau-né prématuré sont très courants, ils seraient la principale raison d'admission en unité néonatale de soins spéciaux chez les nourrissons à terme et les prématurés [7]. Ils peuvent survenir pour plusieurs raisons : adaptation retardée ou inadaptation à la vie extra-utérine, anomalies chirurgicales, infections pulmonaires survenant avant ou après l'accouchement [8]. L'apnée, définie comme une pause respiratoire d'au moins 10 s [9], est l'un des nombreux symptômes qui peuvent alors survenir. Lorsqu'elle est accompagnée d'une désaturation en oxygène (voir §1.3.2) et d'un épisode de bradycardie (voir §1.3.5), on parle d'épisode d'apnée-bradycardie. Les effets à long terme de ces périodes d'hypoxémie demeurent controversés. Toutefois, certaines études suggèrent qu'il existe une association entre l'apnée prolongée et la morbidité (altération du développement neurologique) [10]. Le monitoring de cette variable est donc essentiel pour la santé actuelle et future de l'enfant.

Les dispositifs d'estimation de la ventilation sont divisés en deux catégories :

1. Les capteurs de débit qui sont appliqués au nez et/ou à la bouche.
2. Les dispositifs qui détectent les déplacements de la paroi thoracique qui sont eux appliqués à la poitrine et/ou à la région abdominale.

Pour l'acquisition de l'ensemble des variables physiologiques, le choix du dispositif est déterminé à la fois par son efficacité, mais aussi et surtout par son caractère invasif et l'inconfort qu'il entraîne [10]. Les capteurs de débit fournissent des résultats plus fiables, mais sont responsables d'un important inconfort, ils ne sont donc généralement utilisés que lorsque l'enfant est sous respiration assistée. Pour les méthodes reposant sur les déplacements de la paroi thoracique, deux technologies existent :

- La pléthysmographie d'induction respiratoire (PIR) qui utilise deux bandes placées autour de l'abdomen et de la cage thoracique. Chaque

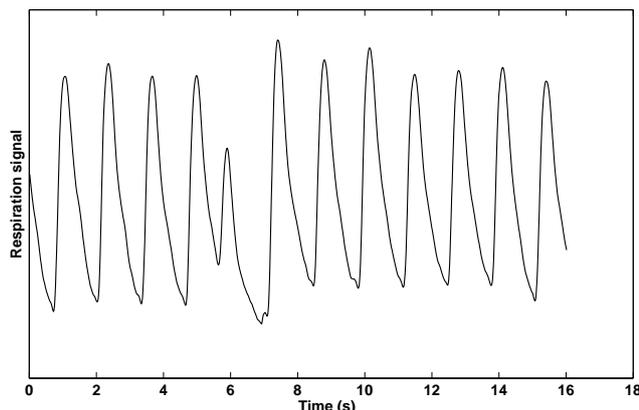


FIGURE 1.3: *Signal respiratoire obtenu par impédance transthoracique acquis avec le logiciel SYNAPSE (voir chapitre 5) au sein de l'unité de soins intensifs néonataux de l'hôpital universitaire de Rennes.*

bande est élastique et contient un fil flexible en forme de sinusoïde. Lors de l'expansion de la paroi thoracique pendant l'inspiration et son rétrécissement lors de l'expiration, les bandes s'étirent puis se rétractent présentant un changement d'auto-inductance.

- L'impédance transthoracique qui utilise quant à elle deux électrodes (les mêmes que celles utilisées pour l'ECG, voir §1.3.5) placées de part et d'autre de la poitrine au-dessus et en dessous de l'insertion du diaphragme. Cette technologie mesure les modifications de l'impédance électrique, à travers la paroi thoracique, qui se produisent pendant la respiration. Cette mesure est basée sur le principe que l'air a une impédance beaucoup plus élevée que le tissu. Grâce au courant traversant le corps, les électrodes détectent une augmentation de l'impédance lorsque le rapport air/tissu change avec l'air entrant dans le poumon lors d'une inspiration.

La méthode par impédance permet de mutualiser les capteurs avec l'ECG, la gêne est donc moindre pour les enfants qu'avec l'ajout d'une ceinture supplémentaire nécessaire pour utiliser la PIR. Elle est donc majoritairement utilisée en USIN. Une représentation du signal obtenu via cette technologie est visible sur la Fig. 1.3.

1.3.2 La saturation en oxygène

L'oxygène est au cœur des processus vitaux, elle permet aux mitochondries de transformer les nutriments issus de la digestion en énergie directement utilisable par les cellules. Chez le nouveau-né, l'oxygénation est particulière-

ment instable, d'où la nécessité d'un monitoring constant via la saturation en oxygène, qui désigne le rapport entre l'hémoglobine saturée en oxygène par rapport à l'hémoglobine totale (non saturée + saturée) dans le sang. Une cellule sanguine est dite "saturée" lorsqu'elle transporte une quantité normale d'oxygène. Bien qu'encore sujet à controverse, le taux conseillé pour le nouveau-né est situé dans la tranche 90-93% [11]. Au-dessus, l'oxygène peut être toxique au niveau cellulaire et tissulaire, particulièrement chez le prématuré aux défenses antioxydantes déficientes [12]. L'enfant s'expose notamment à une altération du développement pulmonaire et une diminution de l'alvéolisation. À l'inverse, en dessous de ce seuil, l'enfant est en hypoxémie (souvent les conséquences d'un problème respiratoire), et s'expose donc aux importants risques décrits en §1.3.1 et §4.1. Il est donc important d'être attentif à cette variable lors des traitements d'oxygénation. La mesure de la saturation d'oxygène au niveau artériel (S_aO_2) est l'une des approches couramment utilisées. Cependant, elle nécessite l'application d'un acte invasif (pose de cathéter, donc risque de douleur, thrombose et perte de sang), ce qui n'est évidemment pas concevable pour du monitoring continu chez des patients aussi fragiles que les nouveau-nés prématurés. Généralement, on l'approxime donc via une autre mesure, la saturation pulsée en oxygène (S_pO_2), qui peut être observée de façon non invasive. On l'obtient via un oxymètre de pouls, un transducteur que l'on place sur la main ou le pied de l'enfant, composé de deux éléments [10] :

1. Un effecteur émettant de la lumière à deux longueurs d'onde distinctes : 660 nm (rouge) et 940 nm (infrarouge).
2. Un capteur placé à l'opposé (la main ou le pied de l'enfant est entre ces deux capteurs) qui mesure la quantité de lumière reçue pour chacune des longueurs d'onde.

L'hémoglobine modifie sa couleur en fonction du taux d'oxygène qu'elle contient. Ces modifications de couleur provoquent une absorption différente de la lumière provenant des deux longueurs d'onde. On pourra donc déduire le pourcentage d'hémoglobine oxygénée en analysant la lumière reçue au niveau du second capteur pour chaque battement du cœur. Fig. 1.5 représente un exemple de signal obtenu par pléthysmographie.

1.3.3 La température

Le monitoring de cette variable est particulièrement important pour les prématurés, les nouveau-nés ayant beaucoup de difficulté à réguler leur température corporelle, principalement à cause du rapport surface corporelle sur

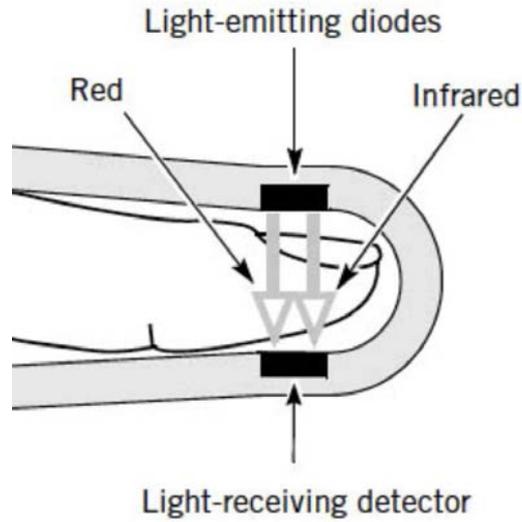


FIGURE 1.4: Schéma simplifié représentant le fonctionnement d'un oxymètre de pouls [13].

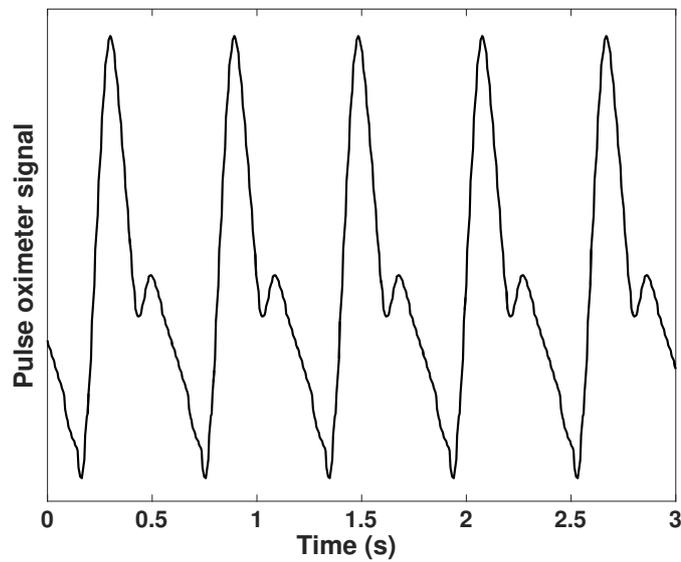


FIGURE 1.5: Représentation d'un signal d'oxymétrie de pouls obtenu par pléthysmographie.

masse corporelle élevé et du mécanisme de thermorégulation immature [14]. Lorsque les bébés sont stressés par le froid, ils utilisent un surplus d'énergie et d'oxygène pour produire de la chaleur [15]. Si la température de la peau ne baisse que d'un degré par rapport à la température idéale de 36.5°C , la consommation d'oxygène d'un bébé peut augmenter de 10%. De plus, il a été prouvé que les épisodes d'hyperthermie (fréquents durant les épisodes de peau à peau, lorsque l'enfant est dans les bras de ses parents par exemple) sont responsables d'apparitions d'apnées-bradycardies [16]. La température est obtenue via un capteur placé sur la peau de l'enfant.

1.3.4 L'électrocardiogramme

Le système cardiovasculaire est composé du cœur et des vaisseaux sanguins, son bon fonctionnement est primordial pour la santé du nouveau-né prématuré. En effet, c'est lui qui assure un flux de sang continu aux organes et aux tissus cellulaires du corps pour leur fournir de l'oxygène et des nutriments, évacuer les produits métaboliques générés pendant leur activité et transporter les hormones produites par les glandes endocrines vers les récepteurs.

Le cœur est un organe musculaire situé dans la cavité thoracique qui fonctionne comme une pompe autonome, assurant la progression du sang à l'intérieur des vaisseaux. Il est constitué de quatre cavités contractiles (voir Fig. 1.6) :

- Deux supérieures : les oreillettes gauche et droite qui reçoivent le sang veineux et sont séparées par le septum interauriculaire.
- Deux cavités inférieures : le ventricule gauche, qui reçoit le sang oxygéné par l'oreillette gauche, et le droit, qui reçoit le sang veineux appauvri en oxygène et riche en oxyde de carbone, par l'oreillette droite. Ils sont divisés par le septum interventriculaire. En se contractant, les ventricules assurent l'expulsion du sang respectivement dans la circulation systémique et dans la circulation pulmonaire.

Les ventricules sont séparés des oreillettes par des valves auriculo-ventriculaires : la valve tricuspide sépare l'oreillette et le ventricule droit, la valve mitrale sépare l'oreillette gauche du ventricule gauche. La fonction des valves auriculo-ventriculaires est d'éviter une réentrée du sang aux oreillettes une fois qu'il est arrivé aux ventricules tandis que les valves sigmoïdes (pulmonaire et aortique) évitent le retour du sang vers les ventricules, une fois expulsé vers l'artère pulmonaire et vers l'aorte.

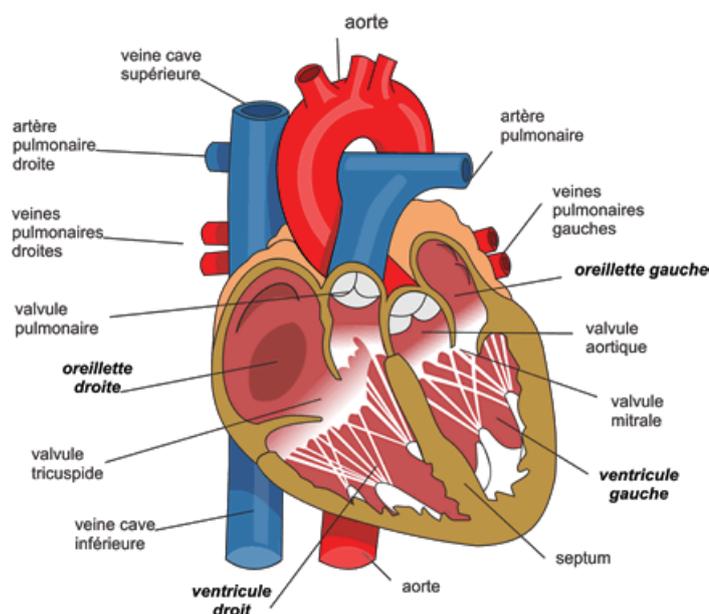


FIGURE 1.6: Structure anatomique du cœur d'après [17].

Les événements cardiaques qui se produisent entre le début d'un battement du cœur jusqu'au début du prochain sont appelés le cycle cardiaque. Le cycle cardiaque est constitué d'une période de relaxation appelée diastole, au cours de laquelle le cœur se remplit de sang, suivie d'une période de contraction appelée systole. La paroi du cœur est composée de muscles en trois couches :

1. Le péricarde est l'enveloppe extérieure du cœur et se compose d'une couche de cellules épithéliales (tissu organique recouvrant la surface externe ou interne de divers organes) et de tissu conjonctif (vocation à soutenir et protéger les autres tissus corporels).
2. Le myocarde, qui est la couche intermédiaire.
3. L'endocarde se trouve à l'intérieur et se compose d'une couche additionnelle de cellules épithéliales et de tissu conjonctif.

Le myocarde, étymologiquement "muscle du cœur", permet à ce dernier de jouer son rôle de pompe, il est constitué principalement de deux types de tissus :

1. Le tissu de conduction ou nodal : ce tissu est composé de cellules présentant des propriétés spécialisées d'excitabilité, de conductibilité et d'automaticité. Ces propriétés permettent la génération régulière et spontanée d'impulsions électriques (depuis le nœud sinusal) et la conduction de ces impulsions d'une manière organisée (en temps et localisation) au travers du myocarde (via le nœud auriculo-ventriculaire,

le faisceau de His et les fibres de Purkinje), afin d'assurer une contraction adéquate et un pompage efficace (voir Fig. 1.7).

2. Le tissu myocardique contractile : ce type de tissu est largement majoritaire et présente aussi des propriétés d'excitabilité et de conductibilité cellulaire. Cependant, à la différence du tissu nodal, il est constitué de cellules pourvues d'un grand nombre de fibres musculaires capables de se contracter.

En l'absence de toute stimulation nerveuse ou humorale, le muscle cardiaque est capable de générer sa propre activité électrique, ce qui lui permet de se contracter de manière rythmique, on appelle cela l'automatisme cardiaque.

Un battement cardiaque est provoqué par la dépolarisation et la repolarisation de l'ensemble des cellules myocardiques. La direction du flux et l'amplitude des courants électriques générés par ces processus de dépolarisation/repolarisation peuvent être détectées par des électrodes disposées sur la surface du thorax. Le signal électrique obtenu est appelé un électrocardiogramme (ECG). En USIN, l'ECG est enregistré via trois électrodes autocollantes (deux permettant une dérivation bipolaire et une autre utilisée comme neutre) placées sur la peau du nourrisson, classiquement au niveau du buste. L'utilisation de seulement trois électrodes réduit le nombre de dérivations observables, mais permet de limiter l'inconfort pour l'enfant. L'analyse de cette activité électrique s'est révélée être une technique primordiale pour le diagnostic des maladies cardiovasculaires et constitue un outil fondamental dans le monitoring cardiaque. Cette activité est divisée en plusieurs phases caractérisées par différentes ondes [1] (voir Fig.1.7) :

- La **dépolarisation auriculaire** : elle est représentée par l'onde P dans l'ECG. Selon la dérivation choisie, son observation est souvent limitée (composante basse fréquence de faible énergie au niveau spectral), spécialement dans des conditions bruitées.
- La **repolarisation auriculaire** : représentée par l'onde Ta. Elle est de direction opposée par rapport à l'onde P et n'est généralement pas visible dans l'ECG (superposée au complexe QRS d'amplitude plus importante).
- La **dépolarisation ventriculaire** : représentée par la déflexion de plus grande amplitude de l'ECG appelée le complexe QRS. Il est constitué de trois ondes consécutives : Q, R et S.
- La **repolarisation ventriculaire** : reflétée par l'onde T, sa polarité est généralement de même signe que le QRS.

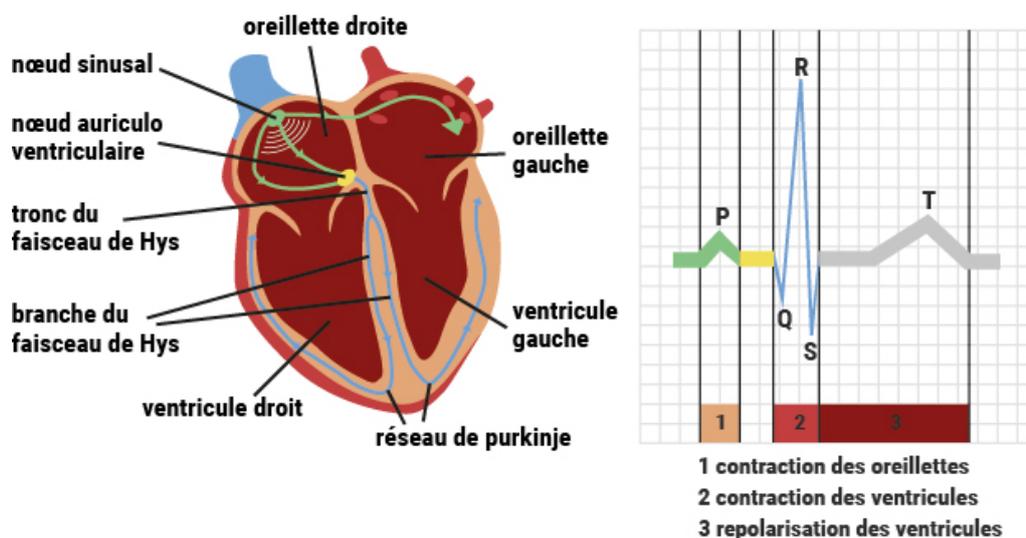


FIGURE 1.7: Représentation d'un électrocardiogramme normal durant un cycle cardiaque : les différentes ondes caractéristiques (P,Q,R,S et T) sont représentées conjointement avec l'activité électrique du cœur correspondante [18].

Outre les formes d'ondes, un battement cardiaque est aussi caractérisé par plusieurs segments et intervalles [1] (voir Fig.1.7) :

- L'intervalle **RR** : il est mesuré entre les sommets de deux ondes R consécutives, cette durée définit la période cardiaque instantanée.
- L'intervalle **PR** : temps qui sépare le début de l'onde P et le début du complexe QRS. Cet intervalle représente le temps de conduction de l'activité électrique des oreillettes jusqu'aux ventricules.
- Le segment **PR** : c'est la période temporelle comprise entre la fin de l'onde P et le début du complexe QRS. Il représente le temps de transmission du front de dépolarisation par le nœud auriculo-ventriculaire.
- Le segment **ST** : il est situé entre la fin du complexe QRS et le début de la phase ascendante de l'onde T. Ce segment correspond au temps pendant lequel l'ensemble des cellules myocardiques sont dépolarisées.
- L'intervalle **QT** : il représente le temps entre le début du complexe QRS et la fin de l'onde T. Il donne une indication de la longueur des phases de dépolarisation et de repolarisation ventriculaire.

La particularité de l'ECG des prématurés est que les valeurs usuelles de durée des ondes, des intervalles et même de la fréquence cardiaque, sont grandement modifiées au cours des premières semaines (voir Tableau 1.1). Ces changements rapides sont dus à l'évolution importante de la circulation et de la physiologie cardiaque dans la première année de vie. Après l'enfance, les changements sont moins rapides. De plus, les caractéristiques de l'ECG du prématuré sont très différentes de celui de l'adulte :

- Les intervalles (RR, PR et QT) et les durées des ondes (P, T et complexe QRS) sont plus courts chez le prématuré, la fréquence cardiaque au repos est donc plus basse chez l'adulte (60 - 90 bpm) [19].
- L'intervalle QTc (durée du QT corrigée par la durée du RR) est allongé (0.49 vs 0.44 s [20]) chez l'enfant.
- Axe de l'onde P et du complexe QRS est décalé vers la droite chez le prématuré.
- L'onde P est plus pointue avec une amplitude plus importante dans la dérivation frontale II (mesure bipolaire entre bras droit et jambe gauche) et la dérivation précordiale V1 [21].
- D'autres modifications d'amplitude sont observables sur les ondes R et T [22].

L'immaturation cardiaque est responsable de ces différences. Le foramen ovale (cloison interauriculaire) ainsi que le shunt du canal artériel peuvent être perméables, créant une fuite du débit sanguin depuis l'aorte vers l'artère pulmonaire. L'augmentation du débit nécessaire pour compenser cette fuite, conjuguée à une contractilité du myocarde plus faible (moins d'éléments contractiles) impose une fréquence cardiaque 2 fois plus élevée chez le prématuré. En ce qui concerne les changements d'axe des ondes P et du QRS, l'épaisseur du ventricule droit plus importante que celle du ventricule gauche (inverse chez l'adulte) en est la principale responsable.

TABLE 1.1: *Caractéristiques de l'ECG fonction de l'âge chez le nouveau-né d'après [23] [22].*

| Age group | Heart rate (bpm) | Frontal plane QRS axis (degrees) | P wave amplitude (100 μV) on V5 lead | P-R interval (s) | QRS duration (s) |
|-----------|------------------|----------------------------------|--|---------------------|---------------------|
| 0-1 day | 93-154 (123) | +59 to +192 (135) | 2.8 | 0.08-0.16 (0.11) | 0.02-0.08 (0.05) |
| 1-3 day | 91-159 (123) | +64 to +197 (134) | 2.8 | 0.08-0.14 (0.11) | 0.02-0.07 (0.05) |
| 3-7 day | 90-166 (129) | +77 to +187 (132) | 2.9 | 0.08-0.14 (0.10) | 0.02-0.07 (0.05) |
| 7-30 day | 107-182 (149) | +65 to +160 (110) | 3.0 | 0.07-0.14 (0.10) | 0.02-0.08 (0.05) |
| 1-3 month | 121-179 (150) | +31 to +114 (75) | 2.6 | 0.07-0.13 (0.10) | 0.02-0.08 (0.05) |

2nd-98th percentile (mean)

L'analyse de ces ondes peut apporter des informations sur le développement cardiaque de l'enfant. Par exemple, la présence d'ondes P anormales peut traduire un élargissement auriculaire [22]. Des travaux précédents menés au

laboratoire ont montré que les variations de l'axe électrique cardiaque ainsi que de la durée du QRS fournissent des informations importantes dans la détection précoce des événements cardio-respiratoires chez le nouveau-né prématuré [1] [24]. Cependant, plus généralement en monitoring classique, l'ECG est principalement utilisé pour analyser la fréquence cardiaque et sa variabilité (voir §1.3.5).

1.3.5 La variabilité de la fréquence cardiaque

À partir des différentes ondes de l'électrocardiogramme, différentes informations peuvent être extraites. La plus courante est l'intervalle RR, elle représente la différence en temps entre deux ondes R successives, on l'utilise pour déterminer la fréquence cardiaque en nombre de battements par minute (bpm) et surveiller l'apparition d'arythmies comme les bradycardies chez le prématuré (caractérisées par une fréquence cardiaque inférieure à 100 bpm) ou les tachycardies (supérieure à 180 bpm). La variabilité cardiaque est l'étude des variations de la fréquence cardiaque. Des marqueurs statistiques plus complexes peuvent être déterminés à partir des séries RR, on les appelle les paramètres de variabilité de la fréquence cardiaque (VFC). Comme leur nom l'indique, ces paramètres ne s'intéressent non pas au rythme cardiaque en lui-même, mais plutôt aux variations de celui-ci au cours du temps. En utilisant la série RR, mais aussi via les autres intervalles (QT par exemple), de nombreux indicateurs appartenant aux domaines temporel, fréquentiel, géométrique ou non linéaire sont calculés. On peut citer par exemple :

Dans le domaine temporel :

- Moyenne : la valeur moyenne des intervalles RR.
- RMSSD : la racine carrée des différences quadratiques moyennes des échantillons successifs de la série RR, elle permet d'obtenir une estimation de la variabilité à court terme entre les battements et donc de quantifier plus particulièrement la modulation parasympathique majoritairement présente en haute fréquence.

Dans le domaine fréquentiel :

- LF : énergie dans la composante basse fréquence ($[0.03-0.4 \text{ Hz}]$ chez le prématuré [25]), elle est modulée principalement par l'activité sympathique, mais aussi en partie par l'activité parasympathique.
- HF : énergie dans la composante haute fréquence ($[0.4-1 \text{ Hz}]$ chez le prématuré [25]). Comme pour le RMSSD, elle représente la modulation parasympathique.

Paramètres issus du traitement non linéaire :

- SampEn : la *sample entropy* est un algorithme mathématique permettant de mesurer la complexité, c'est-à-dire la répétabilité ou la prévisibilité à l'intérieur d'une série temporelle [26], une faible valeur reflète un degré élevé de régularité tandis qu'un signal aléatoire a une valeur plus élevée [27].
- Les paramètres fractals α_1 et α_2 : la méthode de DFA (*Detrended fluctuation analysis*) est basée sur la quantification de la corrélation fractale, c'est-à-dire la reproductibilité de certains modèles au sein de la série à différentes échelles. Les paramètres α_1 et α_2 représentent respectivement les fluctuations courtes et longues [28] [27].
- Les marqueurs AC et DC : ils permettent respectivement de quantifier la capacité d'accélération (*acceleration capacity*) et de décélération (*deceleration capacity*) par une méthode de moyennage de segments courts (4 battements) recentrés sur les phases d'accélération ou de décélération [29].

La VFC chez le nouveau-né est utilisée dans de nombreuses applications telles que :

- a. Prévention de la mort subite du nourrisson [30].

La fréquence cardiaque et la VFC ont été étudiées durant le sommeil de 12 nouveau-nés touchés par le syndrome de mort subite (appelé *Sudden Infant Death Syndrome* (SIDS)) pendant les quatre premiers mois de vie ainsi que chez 18 nouveau-nés non affectés. À chaque âge étudié et pour les différentes périodes de sommeil (paradoxal et calme), les bébés du groupe SIDS avaient une fréquence cardiaque 5 à 10 % plus rapide ainsi qu'une variabilité battement à battement de 10 à 45 % plus faible. Dans une autre étude, comparant là encore deux groupes (7 dans le groupe SIDS et 12 dans l'autre), [31] a démontré que le QT corrigé ($\frac{QT}{\sqrt{RR}}$) est significativement plus faible chez les enfants atteints de SIDS que chez les autres enfants durant le sommeil (peu importe la période).

- b. Évaluation du risque d'infection de type sepsis [32]. Les données ECG de 48 nouveau-nés ont été analysées afin d'estimer l'influence du sepsis sur la variabilité cardiaque des nouveau-nés prématurés (10 enfants dans le groupe "sepsis" vs 38 "non-sepsis"). Les enfants inclus dans le groupe "sepsis" présentaient une réponse inflammatoire, c'est-à-dire une concentration en protéine C réactive (CRP) supérieure à 5 mg/l 24 heures après l'enregistrement, et des hémocultures positives. Les critères

d'inclusion étaient les suivants : plus d'une bradycardie par heure et/ou besoin de réanimation via ballon/masque et/ou l'intention du médecin traitant d'enquêter sur une infection suspecte. Les critères d'exclusion étaient : réaction inflammatoire continue avec ou sans infection confirmée, prise de médicaments connus pour influencer le système nerveux autonome (par exemple morphine), inhalation intratrachéale, lésion intracérébrale ou malformation. L'étude a montré qu'une baisse des mesures d'*approximate entropy* (0.4 ($Q1 = 0.3, Q3 = 0.5$) vs. 0.8 (0.6, 1); $p < 0.001$) et de α_2 (0.78 (0.71, 0.83) vs. 0.92 (0.8, 1.1); $p < 0.05$) est significativement associée au sepsis. D'autres travaux se sont aussi penchés sur le diagnostic précoce de la septicémie chez le nouveau-né prématuré. Dans [33], l'indice HRC (*Heart rate characteristics*), calculé à l'aide d'une régression logistique multivariées, permet d'établir le lien entre la diminution de la variabilité de la fréquence cardiaque, les décélérations transitoires de celle-ci, et la probabilité qu'un bébé soit infecté. Dans [34], cette méthode a été validée sur un nombre important d'enfants pour la détection de la septicémie tardive.

- c. L'estimation de la douleur [35]. Un indice appelé *High Frequency Variability Index* (HFVI), basé sur l'analyse de l'aire sous la courbe du spectre des variations haute fréquence (entre 0.15 et 2 Hz) de la série RR, a été utilisé afin d'estimer la douleur du nouveau-né. Vingt-huit nouveau-nés ont participé à l'étude (moyenne d'âge gestationnel (AG) = $37,8 \pm 1,5$ semaines), des enregistrements ECG ont été réalisés avec un délai médian de 5 heures après un acte de chirurgie. La moyenne de l'Échelle de Douleur et d'Inconfort du Nouveau-né (EDIN) relevée était de 2 ± 1 (groupes : "EDIN faible") et 7 ± 2 (groupe "EDIN élevée") chez ces patients. Les deux groupes étaient semblables pour l'AG, les rythmes basaux du cœur et de la respiration, la SpO₂, la tension artérielle moyenne et le taux de perfusion de morphine. Il en ressort que le HFVI est significativement plus faible dans le groupe "EDIN élevée" que pour le groupe "EDIN faible" (respectivement $0,7 \pm 0,2$ contre $1,2 \pm 0,3$); $p < 0.01$). Via une comparaison de la valeur de HFVI à un seuil, cette étude réussit à sélectionner les enfants avec un score EDIN ≥ 5 avec une sensibilité de 90% et une spécificité de 75%.

Ces quelques études montrent que, en contexte clinique, les informations fournies par la VFC peuvent être utilisées pour des approches de diagnostic ou de thérapies nouvelles, explicitant la nécessité d'obtenir des séries RR fiables à partir du signal ECG mesuré.

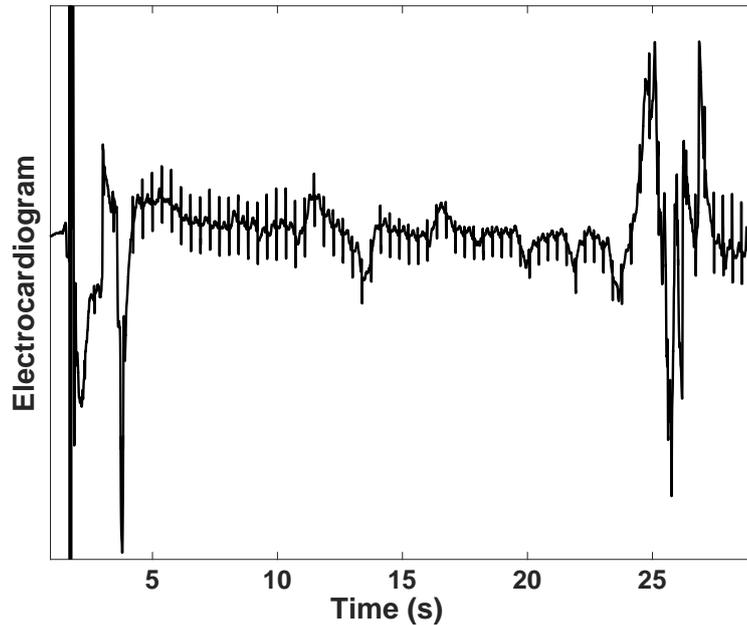


FIGURE 1.8: *Électrocardiogramme acquis avec le logiciel SYNAPSE (voir chapitre 5) au sein de l'unité de soins intensifs néonataux de l'hôpital universitaire de Rennes. Plusieurs artefacts (entre 0 et 4 s et entre 23 et 27 s) affectent le signal.*

1.4 Conclusions

Ce chapitre nous a permis d'appréhender l'impact de la prématurité à l'échelle nationale et mondiale, ainsi que son évolution. Bien que d'importants progrès aient été réalisés, la prématurité reste un problème majeur. Les contraintes liées aux technologies d'acquisition ainsi que certains enjeux cliniques ont eux aussi été explicités. Il en ressort que le monitoring en USIN est à la fois essentiel pour la survie de l'enfant, mais aussi perfectible. L'analyse de la variabilité cardiaque, au travers de marqueurs statistiques, est susceptible d'apporter des informations importantes aux personnels soignants. En pratique, ces informations sont peu utilisées de par la nature fortement bruitée des données. L'objet de cette thèse vise à développer un ensemble de méthodes robustes permettant de pallier ces difficultés. Dans le prochain chapitre, nous proposons un nouveau détecteur de QRS basé sur une analyse probabiliste de variables mesurées depuis l'ECG. Il représente la première étape du suivi du prématuré tant pour la détection de variables simples (bradycardies par exemple) que plus complexes comme les indicateurs de variabilité cardiaque.

Bibliographie

- [1] M. Altuve, Multivariate detection of apnea-bradycardia episodes in preterm infants by hidden semi-Markov models. *Traitement du signal et télécommunications*, University of Rennes 1, 2011.
- [2] L. Liu, S. Oza, D. Hogan, Y. Chu, J. Perin, J. Zhu, J. E. Lawn, S. Cousens, C. Mathers, and R. E. Black, “Global, regional, and national causes of under-5 mortality in 2000-2015 : an updated systematic analysis with implications for the sustainable development goals,” The Lancet, vol. 388, pp. 3027–3035, 2018/01/09 2016.
- [3] WHO, “Naissances prématurées, aide-mémoire n°363,” Nov. 2017.
- [4] INSERM, “Prématurité sous titre ces bébés qui arrivent trop tôt,” 1998.
- [5] B. Larroque, P.-Y. Ancel, S. Marret, L. Marchand, M. André, C. Arnaud, V. Pierrat, J.-C. Rozé, J. Messer, G. Thiriez, A. Burguet, J.-C. Picaud, G. Bréart, and M. Kaminski, “Neurodevelopmental disabilities and special care of 5-year-old children born before 33 weeks of gestation (the epipage study) : a longitudinal cohort study,” The Lancet, vol. 371, no. 9615, pp. 813 – 820, 2008.
- [6] M. Depardieu, “Inserm, prématurité sous titre ces bébés qui arrivent trop tôt,” 1998.
- [7] A. K. Pramanik, N. Rangaswamy, and T. Gates, “Neonatal respiratory distress : a practical approach to its diagnosis and management.,” Pediatr Clin North Am, vol. 62, pp. 453–469, Apr 2015.
- [8] D. J. Gallacher, K. Hart, and S. Kotecha, “Common respiratory conditions of the newborn,” Breathe, vol. 12, pp. 30–42, 03 2016.
- [9] M. Butcher-Puech, D. Henderson-Smart, D. Holley, J. Lacey, and D. Edwards, “Relation between apnoea duration and type and neurological status of preterm infants,” Arch Dis Child, vol. 60, pp. 953–958, 1985.

- [10] J. Di Fiore, "Neonatal cardiorespiratory monitoring techniques," Seminars in Neonatology, vol. 9, no. 3, pp. 195 – 203, 2004. Exploring Neonatal Apnoea : the journey continues.
- [11] M. Chang, "Optimal oxygen saturation in premature infants," Korean Journal of Pediatrics, vol. 54, pp. 359–362, 09 2011.
- [12] R. Lenclen, "Oxygénothérapie chez le nouveau-né : aspects pratiques," Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction, vol. 34, pp. 33–36, février 2005.
- [13] Acuclinic, "Pulse oximetry scheme," 2017.
- [14] G. Leifer, Maternity Nursing - E-Book : An Introductory Text. December 2013.
- [15] E. N. Hey, "The relation between environmental temperature and oxygen consumption in the new-born baby.," J Physiol, vol. 200, pp. 589–603, Feb 1969.
- [16] J. Zhao, F. Gonzalez, and D. Mu, "Apnea of prematurity : from cause to treatment," European Journal of Pediatrics, vol. 170, pp. 1097–1105, 09 2011.
- [17] P. Chevalier, "Heart scheme," 2017.
- [18] FFC, "L'activité électrique du coeur," 2017.
- [19] F. G. Yanowitz, "Characteristics of the normal ecg," 2017.
- [20] G. Q. Sharieff and S. O. Rao, "The pediatric ecg," Emergency Medicine Clinics of North America, vol. 24, no. 1, pp. 195–208, 2006.
- [21] A. F. Costa, B. C. Faul, M. K. Ledbetter, and M. C. Oalmon, "The electrocardiogram of the premature infant," American Heart Journal, vol. 67, no. 1, pp. 4–14, 1964.
- [22] P. Schwartz, A. J. Garson, T. Paul, M. Stramba-Badiale, W. C. Vetter VL, and E. S. of Cardiology, "Guidelines for the interpretation of the neonatal electrocardiogram. a task force of the european society of cardiology.," Eur Heart J., vol. 23, pp. 1329–44, Sept 2002.
- [23] A. Davignon, P. Rautaharju, E. Boisselle, F. Soumis, M. Mégélas, and A. Choquette, "Normal ecg standards for infants and children," Pediatric Cardiology, vol. 1, pp. 123–131, 02 1980.

- [24] N. M. Ghahjaverestan, Early detection of cardiac arrhythmia based on Bayesian methods from ECG data. PhD thesis, University of Rennes 1, Jul 2015.
- [25] S. Veerappan, H. Rosen, W. Craelius, D. Curcie, M. Hiatt, and T. Hegyi, “Spectral analysis of heart rate variability in premature infants with feeding bradycardia,” Pediatr Res, vol. 47, pp. 659–662, May 2000.
- [26] J. M. Yentes, N. Hunt, K. K. Schmid, J. P. Kaipust, D. McGrath, and N. Stergiou, “The appropriate use of approximate entropy and sample entropy with short data sets,” Annals of Biomedical Engineering, vol. 41, pp. 349–365, Feb 2013.
- [27] A. L. Goldberger, L. A. N. Amaral, L. Glass, J. M. Hausdorff, P. C. Ivanov, R. G. Mark, J. E. Mietus, G. B. Moody, C.-K. Peng, and H. E. Stanley, “Physiobank, physiotoolkit, and physionet,” Circulation, vol. 101, no. 23, pp. e215–e220, 2000.
- [28] C. Peng, S. Havlin, H. E. Stanley, and A. L. Goldberger, “Quantification of scaling exponents and crossover phenomena in nonstationary heartbeat time series,” Chaos : An Interdisciplinary Journal of Nonlinear Science, vol. 5, no. 1, pp. 82–87, 1995.
- [29] A. Bauer, J. W. Kantelhardt, P. Barthel, R. Schneider, T. Mäkikallio, K. Ulm, K. Hnatkova, A. Schömig, H. Huikuri, A. Bunde, M. Malik, and G. Schmidt, “Deceleration capacity of heart rate as a predictor of mortality after myocardial infarction : cohort study,” The Lancet, vol. 367, pp. 1674–1681, 06 2006.
- [30] H. L. Leistner, G. G. Haddad, R. A. Epstein, T. L. Lai, M. A. F. Epstein, and R. B. Mellins, “Heart rate and heart rate variability during sleep in aborted sudden infant death syndrome,” The Journal of Pediatrics, vol. 97, no. 1, pp. 51 – 55, 1980.
- [31] G. Haddad, M. Epstein, R. Epstein, N. Mazza, R. Mellins, and E. Krongrad, “The qt interval in aborted sudden infant death syndrome infants,” Pediatr Res, vol. 13, pp. 136–138, 1979.
- [32] A. Beuchée, G. Carrault, J. Y. Bansard, E. Boutaric, P. Bétrémieux, and P. Pladys, “Uncorrelated randomness of the heart rate is associated with sepsis in sick premature infants,” Neonatology, vol. 96, no. 2, pp. 109–114, 2009.

- [33] J. R. Moorman, D. E. Lake, and M. P. Griffin, “Heart rate characteristics monitoring for neonatal sepsis,” IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 53, pp. 126–132, Jan 2006.
- [34] K. D. Fairchild, R. L. Schelonka, D. A. Kaufman, W. A. Carlo, J. Kattwinkel, P. J. Porcelli, C. T. Navarrete, E. Bancalari, J. L. Aschner, M. W. Walker, J. A. Perez, C. Palmer, D. E. Lake, T. M. O’Shea, and J. R. Moorman, “Septicemia mortality reduction in neonates in a heart rate characteristics monitoring trial,” Pediatric research, vol. 74, pp. 570–575, 11 2013.
- [35] P. Faye, J. De Jonckheere, R. Logier, E. Kuissi, M. Jeanne, T. Rakza, and L. Storme, “Newborn infant pain assessment using heart rate variability analysis,” 2010.

Détecteur probabiliste multicaractéristique

2.1 Motivations

Les détections d'événements d'intérêts à partir de signaux physiologiques sont souvent confrontées à d'importantes perturbations, en particulier en contexte de monitoring clinique. Dans la majorité des méthodes proposées, la stratégie principale est axée sur la recherche d'une caractéristique efficace permettant de détecter l'événement avec fiabilité. Généralement, ces méthodes donnent des résultats intéressants dans des conditions de bruit faible à moyen [1], mais les performances se détériorent significativement avec la diminution du rapport signal/bruit (SNR) ou avec un changement du type de bruit (toutes les caractéristiques sont vulnérables à des distorsions spécifiques). Pour pallier cette faiblesse, des détecteurs multicaractéristiques ont été proposés [2] mais les méthodes de fusion utilisées, souvent décentralisées, ne permettent pas d'exploiter pleinement les informations de chaque caractéristique. La détection du complexe QRS, étudiée depuis de nombreuses décennies [1] mais toujours d'actualité [3], est un parfait exemple des problématiques liées aux détections d'événements à partir de signaux physiologiques. Le complexe QRS est la déflexion la plus importante de l'électrocardiogramme (ECG) et correspond à la dépolarisation électrique des ventricules. La détection du complexe QRS est souvent la première analyse effectuée lors du traitement du signal ECG, afin d'estimer les marqueurs cardiaques de base, tels que la fréquence cardiaque, ou d'initier une segmentation plus détaillée des autres ondes de l'ECG (P,Q,R,S,T). De nombreuses méthodes ont été proposées pour la détection du complexe QRS et un nombre important de publications ont été consacrées à ce sujet [4] [5]. Les principales méthodes proposées sont basées sur le filtrage et les

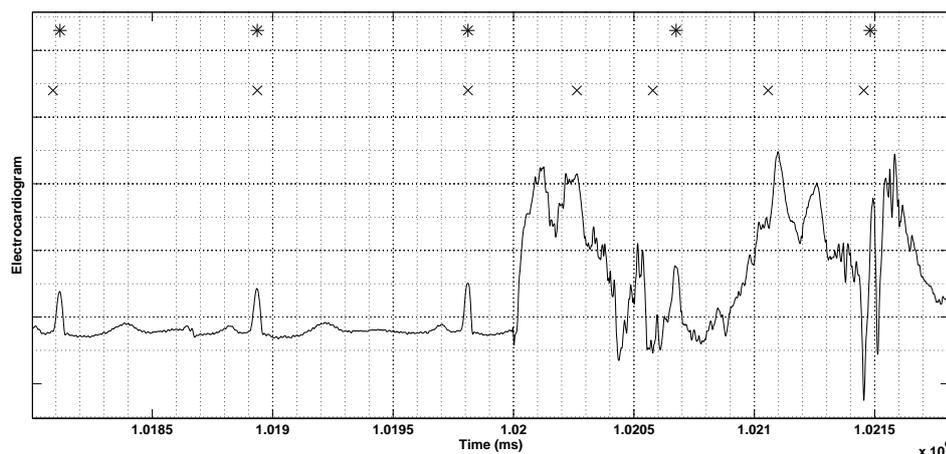


FIGURE 2.1: Exemples de problèmes de détection rencontrés avec des détecteurs classiques tels que Pan&Tompkins [1] sur un signal ECG affecté par un artefact de mouvement d'électrodes. Les annotations de référence sont représentées par (*) et celles obtenues à l'aide de la méthode Pan&Tompkins [1] par (x).

transformations non linéaires [1], les réseaux neuronaux hybrides flous [6], la transformation de Stockwell [7] ou l'analyse des ondelettes [8, 9, 10, 11]. Bien que ces méthodes soient efficaces en condition de bruit faible à moyen, la détection du QRS sur des enregistrements ECG de longue durée, acquis dans des contextes ambulatoires ou dans les unités de soins intensifs, demeure un défi de taille. En effet, ce type d'acquisition est associé à des épisodes de forte non stationnarité du signal, à des modifications soudaines de la morphologie des battements et surtout à la présence de plusieurs sortes de bruits (ligne de base, saturation, captation de lignes électriques, contractions musculaires et artefacts de mouvement [12] (voir Fig. 2.1).

Récemment, des publications [13] [14] [15] et un défi PhysioNet [3] ont porté sur le problème spécifique de la détection robuste des complexes QRS. De plus, l'émergence de moniteurs cardiaques portables, avec un nombre limité de dérivations [16] [17] disponibles pour les enregistrements en temps réel [18], ravive encore davantage l'intérêt de la recherche pour ce sujet. Au sein du laboratoire, différentes méthodes pour améliorer la robustesse de la détection QRS ont été proposées précédemment. On peut citer la fusion multidétecteur [2], la sélection adaptative des détecteurs QRS en fonction du contexte du signal [19] ou la configuration optimale des paramètres du détecteur en utilisant des méthodes évolutives [20] [21]. Plus récemment, nous avons revu ce processus d'optimisation afin d'identifier la configuration optimale des paramètres pour les signaux fortement bruités [22]. En tenant compte de ces précédentes expériences, nous avons développé la méthode présentée dans ce chapitre appelée le détecteur probabiliste multicaractéristique (ou *multi-feature probabilistic method* (MFPD)). Dans les sections suivantes, nous présenterons

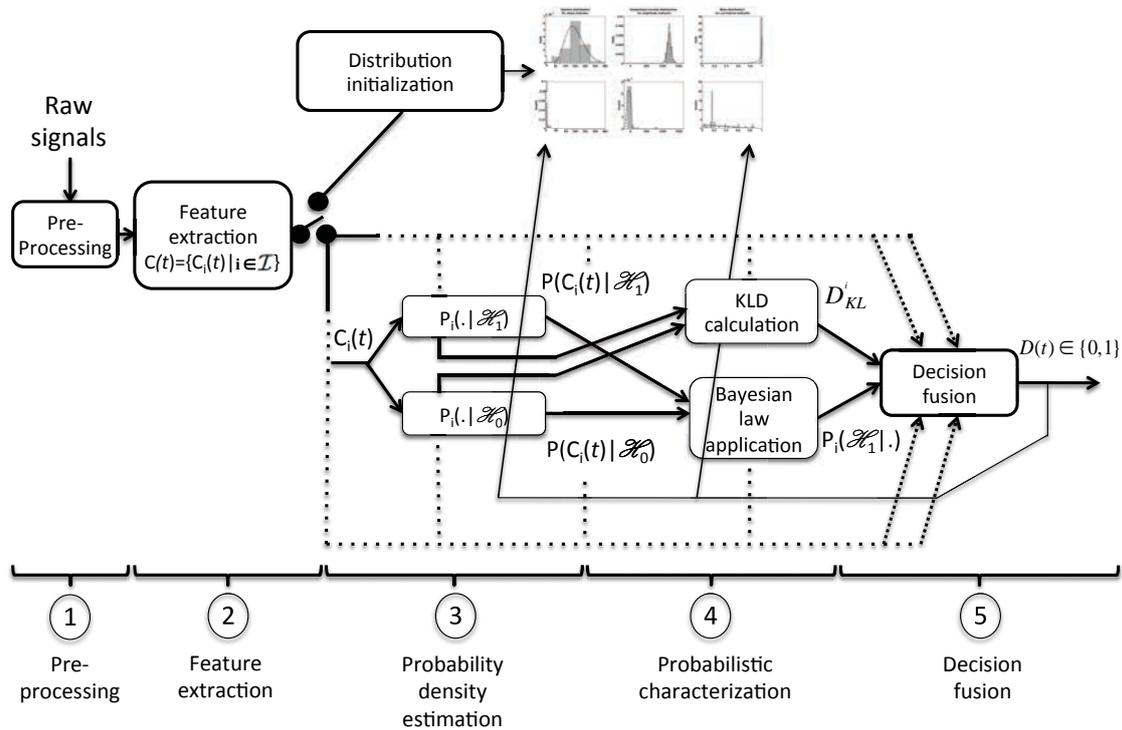


FIGURE 2.2: Diagramme représentant l'architecture globale du MFPD. Au cours de l'étape de pré-traitement, les données provenant de l'ECG (brutes et filtrées) sont converties en caractéristiques : $P_i(\cdot | \mathcal{H}_1)$ et $P_i(\cdot | \mathcal{H}_0)$ sont des modèles probabilistes paramétriques de la caractéristique i , représentant des détections valides et invalides.

tout d'abord le principe général du détecteur proposé, puis une implémentation spécifique adaptée à la détection robuste et en temps réel des complexes QRS de l'ECG. Les résultats obtenus seront ensuite présentés, ils seront suivis par une discussion et une conclusion.

2.2 Principe général

L'objectif de cette section est de résumer les étapes importantes de la méthode générique proposée. Une spécification plus détaillée, appliquée à la détection du complexe QRS, sera ensuite présentée. L'architecture générale du MFPD est illustrée dans la Fig. 2.2, les principales étapes sont :

1. Pré-traitement : les signaux bruts sont traités afin d'améliorer le rapport signal/bruit (SNR) et de présélectionner des candidats potentiels (à valider par le détecteur comme événements d'intérêt) aux instants t .

2. Extraction de caractéristiques : pour chaque "événement candidat" sélectionné à l'instant t , un vecteur $C(t) = \{C_i(t) | i \in \mathcal{J}\}$, composé d'un jeu de caractéristiques complémentaires \mathcal{J} , est extrait à partir des signaux prétraités.
3. Estimation de la densité de probabilité : deux densités de probabilité (PDF), notées $P_i(C_i(t); \Theta_{i0} \mathcal{H}_0)$ et $P_i(C_i(t); \Theta_{i1} \mathcal{H}_1)$ sont utilisées pour modéliser chaque caractéristique i du candidat $C(t)$, avec les 2 hypothèses suivantes :

$$\mathcal{H}_0 : D(t) = 0, \text{ (le candidat n'est pas un complexe QRS)}$$

$$\mathcal{H}_1 : D(t) = 1, \text{ (le candidat est un complexe QRS)} ;$$

où $D(t)$ est la décision finale de détection. Notez que chaque pair de PDF appartient à la même famille de distribution mais possède chacune des jeux de paramètres Θ_{i0} et Θ_{i1} différents. L'initialisation est appliquée au début de l'enregistrement (voir 2.7).

4. Caractérisation probabiliste : la probabilité postérieure $P_i(\mathcal{H}_1 | C_i(t))$ est calculée en appliquant la loi Bayes. De plus, la divergence de Kullback-Leibler (KLD) entre chaque paire de PDF représentant la caractéristique i , D_{KL}^i , est calculée.
5. Fusion des décisions : les probabilités postérieures, pondérées par leur KLD respectif, sont combinées pour construire une décision binaire $D(t)$ déterminant si le candidat $C(t)$ est un événement valide ($D(t) = 1$) ou non ($D(t) = 0$). Selon la décision prise pour le candidat courant, les paramètres des PDF sont mis à jour afin de compléter le processus d'apprentissage en temps réel.

La suite de ce chapitre se concentrera sur l'implémentation détaillée de la méthode proposée adaptée à un cas spécifique : la détection du complexe QRS de l'ECG. Le fonctionnement des différentes étapes, ainsi que des justifications sur les choix effectués (notamment le mode de fusion), seront explicités plus en détail.

2.3 Implémentation spécifique du MFPD adaptée à la détection robuste et en temps réel des complexes QRS

Cette partie sera subdivisée en différentes sous-sections, représentant chacune l'une des étapes décrites dans Fig. 2.2. Nous profiterons de cette spécification au cas du QRS pour décrire de façon plus détaillée les différentes composantes du MFPD. Les principales adaptations à apporter sur l'approche générique de la Fig. 2.2 concernent les étapes 1 et 2, elles seront décrites dans la Fig. 2.6.

2.3.1 Prétraitement

Comme dans beaucoup d'autres méthodes de détection du QRS, la première étape consiste à appliquer au signal ECG brut différentes transformations. Typiquement, un filtre passe-bande, un filtre dérivateur, une transformation non linéaire (carré), un filtre de lissage puis un détecteur de pic sont appliqués.

Ces différentes transformations sont représentées sur Fig. 2.3 et détaillées ci-dessous :

- Le panneau (a) représente le signal brut.
- Les panneaux (b) et (c) représentent la transformée du signal ECG brut (a) après l'application des filtres FIR à réponse impulsionnelle finie passe-bas et passe-haut. L'expression des filtres FIR est de la forme :

$$y(n) = \sum_{k=0}^N b_i x(n - k). \quad (2.1)$$

Ces deux filtres sont combinés pour produire l'effet d'un filtre passe-bande. La bande d'intérêt est centrée sur la portion fréquentielle contenant le plus d'énergie pour un complexe QRS (généralement entre 5 et 11 Hz pour un adulte en bonne santé).

- Le panneau (d) représente le signal obtenu en sortie du filtre dérivateur (type FIR). Il est utilisé pour mettre en évidence les différences de pentes qui distinguent les complexes QRS des ondes P et T de l'ECG.
- Le panneau (e) représente le signal obtenu en sortie du filtre carré, il multiplie chaque échantillon du filtre différenciateur par lui-même. Ainsi, tous les échantillons deviennent positifs, la différence entre les pentes abruptes (typiques aux QRS) et les autres ondes (P, T), ou artefacts moyenne fréquence, devient plus importante.
- Le panneau (f) représente le signal obtenu en sortie du filtre à moyenne mobile (type FIR). Pour obtenir la valeur du point central du segment

en entrée du filtre, il ajoute tous les éléments du segment et divise ensuite cette somme par le nombre d'éléments de ce segment. La taille de la fenêtre est très importante, elle doit correspondre à environ la longueur d'un QRS. Il est important d'utiliser une largeur de fenêtre ne dépassant pas la longueur d'un cycle cardiaque afin d'obtenir un maximum unique (un seul QRS dans la fenêtre).

- Le panneau (g) représente le fonctionnement du filtre de détection de maximum local, son but est de détecter les pics qui seront des candidats potentiels (* en rouge). L'opération est simple : chaque entrée (valeur à la sortie du filtre moyenné) est comparée à la valeur maximale de l'échantillon précédent. Si l'échantillon actuel est supérieur au maximum, il devient le nouveau maximum. Si l'échantillon courant a une valeur deux fois inférieure au maximum actuel, nous considérerons que le maximum courant est un pic. Lorsqu'un pic est détecté, le maximum courant est remis à 0 et le filtre envoie la valeur du délai entre le sommet du pic et l'échantillon courant.

Il s'agit d'une méthode de prétraitement couramment utilisée [1] [23]. Dans la partie suivante, le signal ECG filtré passe-bande sera désigné par SAecg ; la sortie du filtre carré et de lissage quadratique sur le signal SAecg sera désignée par SFecg. La Fig. 2.4 montre les signaux obtenus après ces filtrages successifs. Chaque maximum local (ou pic positif) détecté à l'instant t sur SFecg est considéré comme un potentiel candidat (QRS). Le nombre de candidats entre deux battements cardiaques peut fortement varier selon la qualité et les types de bruits affectant l'ECG. Dans la suite de ce travail, un ensemble de caractéristiques (j) est extrait du signal brut, de SAecg et de SFecg autour des instants t .

2.3.2 Extraction des caractéristiques

Dans la méthode de détection QRS proposée, chaque candidat est caractérisé par un ensemble de 3 caractéristiques $j = \{s, a, c\}$. La ligne directrice pour la sélection des caractéristiques est de maximiser l'information conjointe sur le complexe QRS afin de le localiser au mieux en toutes conditions. Les modèles statistiques devront correspondre aux spécificités des données de chaque caractéristique. Les caractéristiques et les familles de densité de probabilité choisies pour les modéliser sont décrites dans la partie suivante.

- s : la pente au carré du pic à l'instant t , une caractéristique couramment utilisée dans la littérature [1]. Elle correspond au signal SFecg calculé lors de l'étape de prétraitement (voir Fig. 2.6). Cette caractéristique

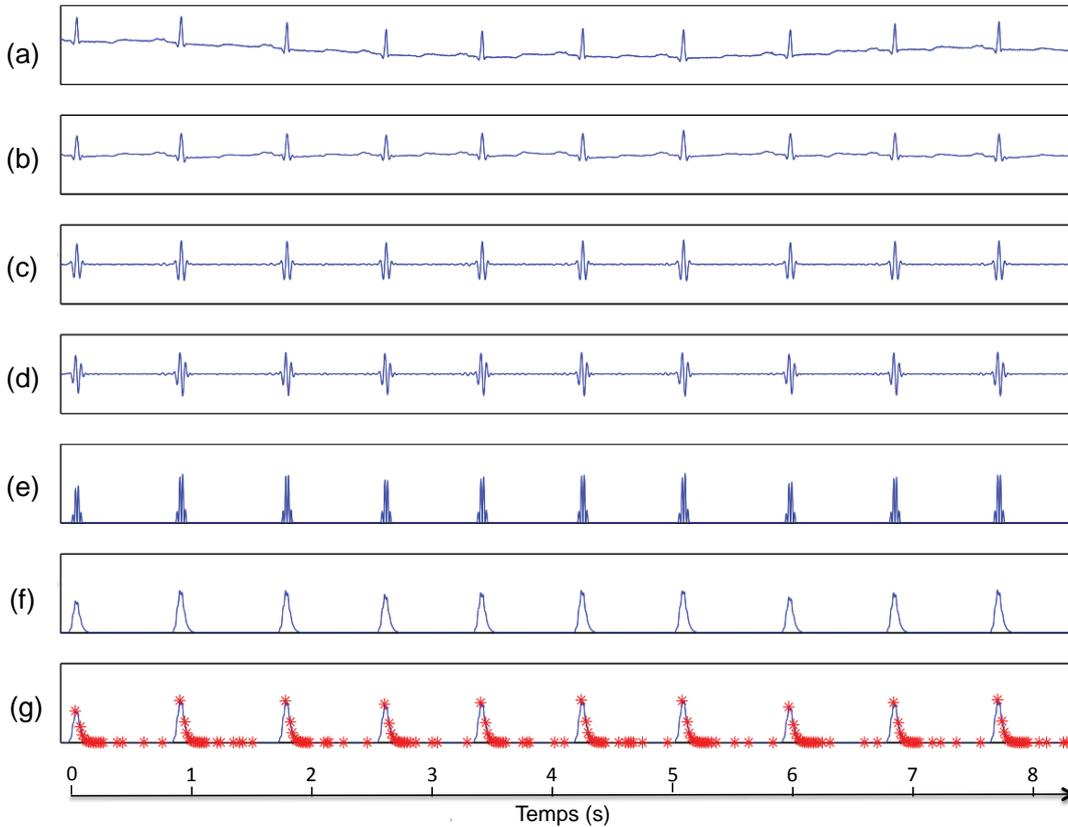


FIGURE 2.3: Représentation des différentes transformations du signal lors de l'étape de prétraitement depuis le signal brut en (a) jusqu'à la détection des maximums locaux en (g). Les (*) rouge représentent les "événements candidats", ce sont les maximums locaux.

est définie sur \mathbb{R}^+ et pas nécessairement symétrique (surtout pour les candidats invalides, caractérisés par une concentration de haute densité proche de zéro, voir Fig. 2.11 en §2.4.2). La distribution Gamma, définie sur $[0, +\infty[$ (voir Fig. 2.4) et possédant deux degrés de liberté, remplit les conditions nécessaires, elle est définie telle que :

$$P_s(x; k, \theta) = \frac{x^{k-1} e^{-\frac{x}{\theta}}}{\Gamma(k) \theta^k} \mathbb{1}_{x>0} \quad (2.2)$$

où $k \in \mathbb{R}^+$ est le paramètre de forme et $\theta \in \mathbb{R}^+$ le paramètre d'échelle. La distribution d'Erlang, la distribution exponentielle commune et la distribution du chi-carré sont des cas particuliers de la distribution Gamma.

- a : l'amplitude du pic est la valeur du signal SAecg (déterminé au travers de l'étape de prétraitement) à l'instant t (après un décalage concordant avec les délais induits par chaque filtre et un recentrage (fiducial) sur le maximum local). Cette caractéristique tend à représenter la valeur de l'amplitude après la suppression de la ligne de base (*detrending*). Pour

le choix de la fonction de densité de probabilité nous l'avons représenté en utilisant la Distribution Normale Généralisée (GND) définie comme :

$$P_a(x; \alpha; \beta; \mu) = \frac{\beta}{2\alpha\Gamma(1/\beta)} e^{-\left(\frac{|x-\mu|}{\alpha}\right)^\beta} \quad (2.3)$$

avec Γ est la fonction gamma

$$\Gamma(t) = \int_0^\infty x^{t-1} e^{-x} dx \quad (2.4)$$

Le paramètre $\mu \in \mathbb{R}$ est le paramètre de position, $\alpha \in \mathbb{R}^+$ le paramètre d'échelle et $\beta \in \mathbb{R}^+$ le paramètre de forme.

Différents arguments justifient ce choix. Tout d'abord, la caractéristique d'amplitude est définie sur \mathbb{R} puisque les complexes QRS sont potentiellement positifs ou négatifs (fonction de la polarité des électrodes d'enregistrement) et qu'il n'existe pas de valeur absolue maximale particulière dans la pratique. Deuxièmement, alors que la distribution des amplitudes des complexes QRS validés est principalement monobloc et gaussienne, la longueur de la queue pour les candidats invalides est très variable en raison de l'hétérogénéité des ondes et des artefacts présents dans les signaux ECG. Troisièmement, le type de patients et l'appareil ECG utilisé sont d'autres facteurs qui influencent fortement la caractéristique de la queue. En ajoutant un paramètre de forme à la distribution normale, la GND permet d'obtenir des queues plus lourdes que la normale (quand $\beta < 2$) ou plus légères que la normale ($\beta > 2$). Des cas spéciaux de la GND coïncident avec la distribution gaussienne (quand $\beta = 2$ avec une moyenne μ et une variance $\frac{\alpha^2}{2}$) et avec la distribution de Laplace (lorsque $\beta = 1$). Quand $\beta \rightarrow \infty$, la densité converge vers une densité uniforme sur $(\mu - \alpha, \mu + \alpha)$. Toutes ces possibilités font de cette fonction de densité de probabilité une solution adaptée pour représenter la distribution la caractéristique d'amplitude quel que soit le type de patients et l'appareil utilisé. Les paramètres μ , α et β sont mis à jour avec la méthode de maximum de vraisemblance, couplée à une procédure itérative de type Newton-Raphson [24].

- c : la corrélation linéaire de Bravais-Pearson est calculée pour chaque candidat à l'instant t , entre une portion de signal représentant le candidat et un *template*. Le *template* est supposé être représentatif du complexe QRS dans les conditions d'enregistrement courantes et est mis à jour après chaque détection valide. Une courte fenêtre de 50 ms (environ la moitié de la durée du QRS [25]) est utilisée afin de tenir compte des modifications morphologiques telles que les contractions ventriculaires prématurées par exemple. Par définition, cette caractéristique

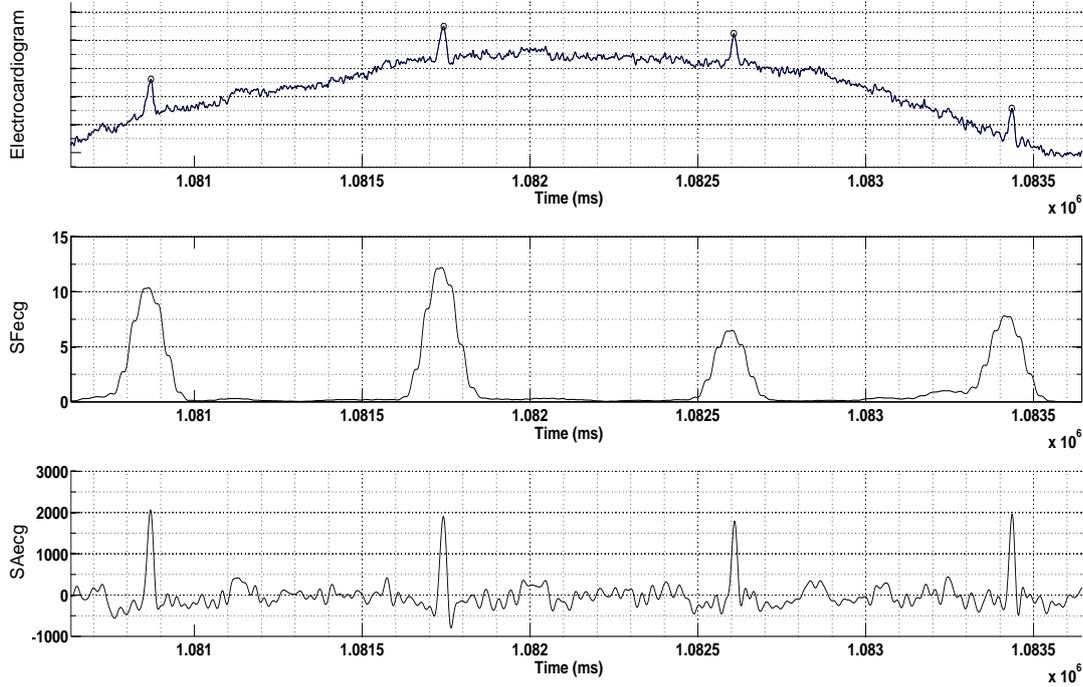


FIGURE 2.4: Représentation d'un ECG brut (en haut), du signal SF_{ecg} (au milieu) et de SA_{ecg} (en bas) extraits depuis l'enregistrement MIT-103 avec ajout de bruit de ligne de base ($SNR=-6$ dB).

est également indépendante de l'échelle et n'est donc pas influencée par les variations de la ligne de base. La figure 2.5 représente le template (ligne simple) ainsi qu'un candidat valide (ligne cerclée) et un autre invalide (ligne de tirets).

Pour modéliser cette caractéristique, nous avons choisi la distribution Beta, définie comme suit :

$$P_c(x; \alpha, \beta) = \frac{\Gamma(\alpha + \beta)}{\Gamma(\alpha)\Gamma(\beta)} x^{\alpha-1}(1-x)^{\beta-1} \mathbf{1}_{[0,1]}(x). \quad (2.5)$$

Cette distribution peut aussi être considérée comme un cas particulier de la distribution de Dirichlet, avec deux paramètres de forme positifs α et β . Les paramètres sont estimés selon la méthode du maximum *a posteriori* (MAP), d'autres détails sont fournis en section 2.4.2.

La Fig. 2.6 résume les connexions présentes entre l'étape de prétraitement et cette étape d'extraction des caractéristiques.

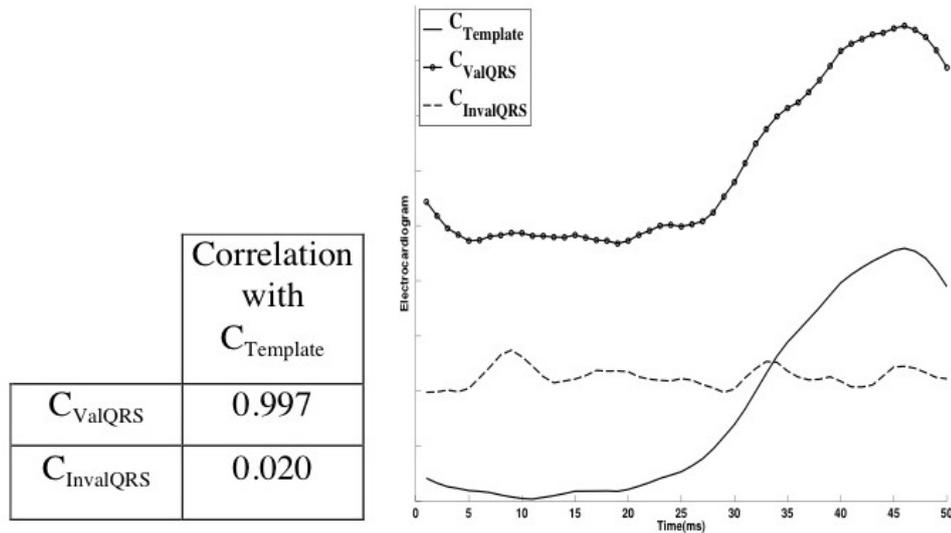


FIGURE 2.5: Calcul de la corrélation entre le template (historique des candidats validés précédemment) et un candidat valide (ligne cerclée), et entre ce même template et un candidat invalide (ligne de tirets).

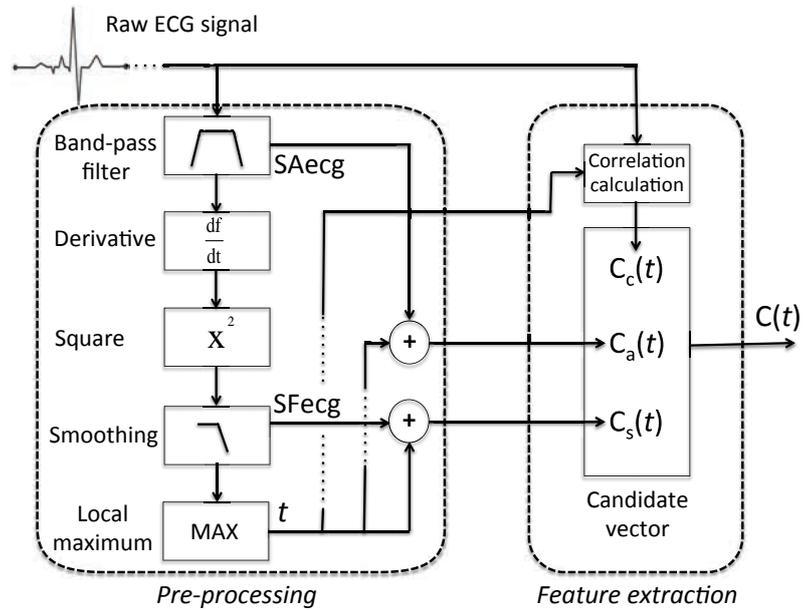


FIGURE 2.6: Spécification du prétraitement du signal et de l'extraction des caractéristiques (étapes 1 et 2 de la figure 2.2) réalisés par le MFPD.

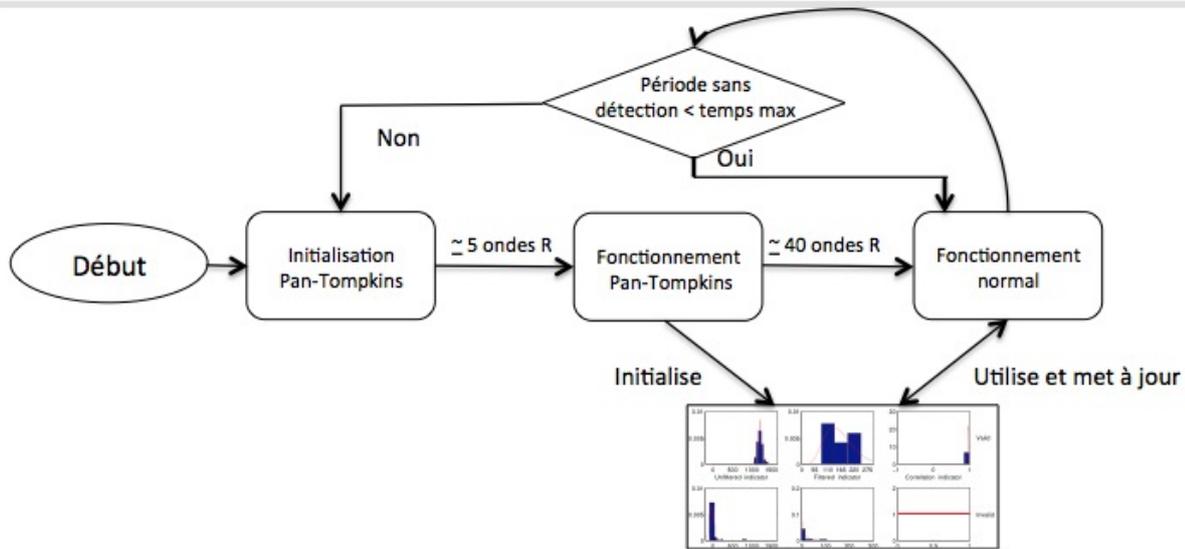


FIGURE 2.7: Diagramme représentant le processus d'initialisation des distributions.

Note : dans la section courante, ainsi que dans la suite de ce chapitre, nous partirons du principe que SAecg et SFecg sont transformés suivant le même filtre passe-bande. Bien que ce soit vrai dans la majorité des cas d'utilisation, il est aussi possible de créer 2 chaînes de traitement différentes (SFecg ne découle plus de SAecg mais d'un autre filtrage passe-bande).

2.3.3 Initialisation et remise à zéro des distributions

La mise à jour des distributions dépend de la décision finale (détection ou non), mais la décision dépend pour sa part des distributions. Ainsi, il apparaît évident qu'une phase d'initialisation est nécessaire. Elle s'effectue en utilisant l'algorithme de Pan&Tompkins [1], pendant une période correspondant à 40 détections. Ensuite le fonctionnement normal du MFPD s'exécute. Durant le fonctionnement normal, si une période sans détection perdure plus longtemps qu'une durée maximale prédéfinie (typiquement entre 2 et 10 secondes selon les configurations), nous supposons qu'une perturbation très importante, modifiant substantiellement le complexe QRS et rendant la détection impossible avec les distributions courantes, affecte le signal. Les distributions courantes sont réinitialisées à 0 et une nouvelle période d'initialisation recommence alors. Augmenter la flexibilité du système permet d'éviter ce scénario mais peut conduire à des problèmes si de trop nombreux candidats invalides sont considérés comme des complexes QRS (distributions fortement corrompues, conduit à de la surdétection). La Fig. 2.7 résume les 2 processus évoqués ci-dessus.

2.3.4 Caractérisation probabiliste des candidats

En utilisant les distributions de probabilité définies dans 2.3.2, la probabilité postérieure est calculée pour chaque caractéristique. La probabilité postérieure de valider \mathcal{H}_1 pour une caractéristique donnée $C_i(t)$ est donnée par :

$$P_i(\mathcal{H}_1|C_i(t)) = \frac{P_i(C_i(t)|\mathcal{H}_1) P_i(\mathcal{H}_1)}{P_i(C_i(t)|\mathcal{H}_1)P_i(\mathcal{H}_1) + P_i(C_i(t)|\mathcal{H}_0)P_i(\mathcal{H}_0)}$$

en utilisant la loi de Bayes.

2.3.5 Fusion des décisions

2.3.5.1 Solutions envisagées

Différentes méthodes de fusions ont été testées :

- Méthodes décentralisées : la décision se prend individuellement pour chaque nœud (0 ou 1), sans échange d'informations entre les capteurs, uniquement à partir des données propres à chaque caractéristique. Ensuite, différentes règles de fusion peuvent être utilisées pour combiner les détections locales en une décision globale. Certaines règles simples sont basées sur une fonction "k out of n". Des cas particuliers de cette fonction sont les règles AND et OR. Des efforts importants peuvent être nécessaires pour obtenir des règles de fusion optimales, basées sur la combinaison pondérée de chaque détection locale [26].

Le défaut principal de cette méthode (et des méthodes décentralisées en général) est que les données probabilistes calculées par le MFPD ne sont pas pleinement exploitées. De par la nature individuelle des prises de décision, aucune information permettant d'estimer plus finement la fiabilité des différentes caractéristiques pour le candidat courant n'est utilisée (l'information est binaire alors que l'on dispose de probabilités entre 0 et 1). Les poids représentant la fiabilité des différentes sources présentes sont calculés via un apprentissage préalable pas forcément représentatif de la situation courante.

- Machine à vecteurs de support (SVM) : c'est un outil de classification qui vise à déterminer un hyperplan maximisant la marge entre deux classes concurrentes (les détections valides et invalides dans notre cas). Chaque candidat sera ensuite classé en fonction de sa position par rapport à cet hyperplan (voir Fig. 2.8). Cette méthode impose un volume de candidats important pour l'apprentissage. Ainsi, une

très longue période d'initialisation sera nécessaire si l'on souhaite réaliser cet apprentissage en ligne (via un détecteur rapide à initialiser type Pan&Tompkins, méthode utilisée pour le MFPD, voir §2.3.3), empêchant une utilisation sur des signaux de courtes durées. De plus, même si cette période d'initialisation est très longue, rien ne garantit qu'elle sera représentative des conditions futures d'enregistrement. Ainsi, si l'initialisation est effectuée sur une période très peu artefactée, l'hyperplan ne sera pas du tout adapté en cas de détérioration de la qualité du signal et une réinitialisation imposerait encore une longue période d'apprentissage. En résumé, un apprentissage idéal devrait être représentatif de l'ensemble des cas de figure auxquels le détecteur sera confronté, ce qui est bien évidemment illusoire. Si il est réalisé hors ligne, obtenir une base d'apprentissage cohérente et variée paraît plus facilement envisageable. Seulement, une connaissance a priori sur le patient (âge, pathologie, etc.) et les conditions d'enregistrement sera nécessaire pour obtenir un hyperplan adapté au signal à traiter (fonction de ces multiples paramètres, les caractéristiques n'auront pas forcément la même fiabilité). Cette solution ne semble donc pas viable pour une utilisation générique du détecteur.

2.3.5.2 Solution mise en place

a) Principe :

En partant du constat qu'aucune des méthodes testées précédemment n'est adaptée à nos besoins, nous avons décidé de développer une méthode de fusion originale respectant les points suivants :

- La fusion sera centralisée afin d'exploiter au maximum les informations probabilistes à disposition.
- Afin d'obtenir un détecteur adapté à de multiples conditions d'enregistrement, un apprentissage sera effectué en ligne.
- La durée de l'apprentissage devra être équivalente au temps d'initialisation des distributions ($\simeq 40$ battements).
- La fusion sera dynamique, c'est-à-dire capable de s'ajuster fonction des variations de la qualité des signaux.

Pour cela, notre méthode de fusion s'appuiera sur le calcul du KLD, une mesure non négative définie telle que :

$$D_{\text{KL}}(p||q) = \int_{-\infty}^{\infty} p(x) \log \frac{p(x)}{q(x)} dx \quad (2.6)$$

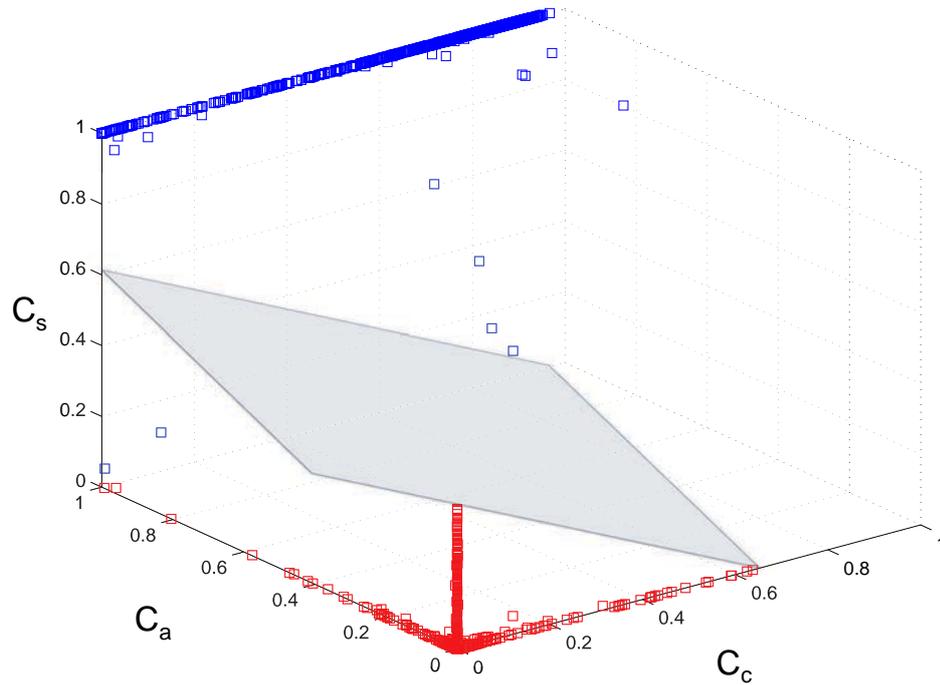


FIGURE 2.8: Illustration de la classification par machine à vecteurs de support. Chacune des 3 dimensions représente une caractéristique, les candidats valides sont représentés en bleu et les invalides en rouge, l'hyperplan de type linéaire est représenté en gris. Dans l'exemple ci-dessous, il y a 2 faux négatifs (FN) (carrés bleus situés en bas à gauche sous l'hyperplan) et aucun faux positif (FP). L'indice de corrélation, très dispersé chez les candidats valides, ne semble pas fiable pour discriminer les vrais positifs (TP) dans cet exemple.

pour les distributions continues.

Cette mesure permet d'évaluer la distance entre chaque paire de distributions $P_i(C_i(t); \Theta_{i0/1}; \mathcal{H}_{0/1})$. L'objectif étant d'estimer à partir de ces valeurs de KLD, quelle caractéristique est, à l'instant t , la plus fiable pour discriminer un candidat valide d'un candidat invalide. En pratique, on considérera que plus la valeur du KLD est élevée, plus il est facile de séparer les 2 paires de distributions par un seuil, et donc plus la caractéristique est fiable (risque diminué de FP et FN). Le poids de chaque caractéristique dans la décision finale sera donc déterminé par son KLD.

b) Calcul des KLD :

Les expressions analytiques pour Eq. 2.6 peuvent être trouvées dans la littérature dans le cas des distributions Beta [27] et Gamma [28].

Cependant, pour la GND, à notre connaissance, aucune expression analytique ne peut être trouvée dans le cas général, en particulier lorsque les moyennes des deux distributions sont différentes ($\mu_p \neq \mu_q$). Une contribution théorique de ce chapitre est donc la mise au point d'une méthode de calcul du KLD entre 2 distributions GND dans le cas général, elle est expliquée ci-dessous. Bien que la méthode détaillée soit décrite en annexe B, nous donnons un résumé des principaux résultats ici :

1. Les expressions analytiques pour $\beta_q \in \mathbb{N}^+ \cup \{0\}$ sont calculées.
2. On démontre que l'équation Eq. 2.6 est monotone selon β_q .
3. La complexité (en nombre d'évaluations de la fonction gamma) est de $2 \times (\beta_q + 1)$.

Ainsi, le KLD peut être estimé selon β_q tel que :

$$D_{\text{KL}}(P_p|P_q) = \log \left(\frac{\beta_p \alpha_q \Gamma(1/\beta_q)}{\beta_q \alpha_p \Gamma(1/\beta_p)} \right) - \frac{1}{\beta_p} \quad (2.7)$$

$$+ \left(\frac{\alpha_p}{\alpha_q} \right)^{(\beta_q)} \frac{\beta_p}{2\Gamma(1/\beta_p)} \tilde{u}^{\beta_q+1} F(\beta_p, \beta_q, \tilde{u})$$

où \tilde{u} est défini tel que :

$$\tilde{u} = \frac{|\mu_p - \mu_q|}{\alpha_p}$$

et $F(\beta_p, \beta_q, \tilde{u})$ est une combinaison de la fonction gamma, des fonctions gamma incomplètes inférieure et supérieure, ainsi que des coefficients binomiaux. Ainsi, nous sommes capables d'obtenir une approximation proche de la valeur réelle du KLD pour tout $\beta_q \in \mathbb{R}^+$.

c) Fusion pondérée par le KLD :

L'Eq. 2.8 est utilisée pour évaluer la fusion de décision $D(t) = 0|1$, qui définira finalement si le candidat courant est un complexe QRS ou non. Les valeurs de KLD sont normalisées en considérant $i^* = \operatorname{argmax} D_{\text{KL}}^i$ et :

$$\sum_{i \in J} \frac{\overline{D}_{\text{KL}}^i \cdot P_i(\mathcal{H}_1|C_i(t))}{\sum_{j \in J} \overline{D}_{\text{KL}}^j} > \lambda \quad (2.8)$$

$$\text{avec } \bar{D}_{KL}^j = \begin{cases} \min \left\{ D_{KL}^j, 2 \sum_{h \neq i^*} D_{KL}^h \right\}, & j = i^* \\ D_{KL}^j, & j \neq i^* \end{cases}$$

de sorte à ce que le contributeur le plus important ne dépasse pas un poids de 2/3 dans la décision finale. Intuitivement, cette expression est une somme de toutes les probabilités postérieures pondérées par leur KLD. Les valeurs de KLD sont normalisées pour éviter qu'une décision unilatérale soit prise par une seule caractéristique si son KLD est trop élevé par rapport aux autres.

2.3.6 Méthode d'évaluation

2.3.6.1 Bases de données

Deux bases de données ont été utilisées :

- Base expérimentale : à l'aide de la base de données *MIT noise stress database* [29] et du script *nstdbgen* fourni sur Physionet [30], trois types de bruits (ligne de base, artefact musculaire et artefact de mouvement d'électrodes), assemblés à partir d'enregistrements acquis sur des volontaires physiquement actifs, ont été ajoutés à la première dérivation des 48 ECG de la base *MIT-BIH Arrhythmia Database* [31] pendant des périodes spécifiques (signal non bruité pendant les cinq premières minutes, puis alternance toutes les 2 minutes entre segments bruités et non bruités), avec un SNR configurable (de -6 dB à 24 dB, avec un pas constant de 6 dB), générant ainsi à une base de 864 signaux bruités.
- Base de test : une base de données composée de 54 signaux ECG réels enregistrés durant un test d'effort (exercices d'ergocycle) à une fréquence d'échantillonnage de 1000 Hz via un système Cardionics au CHU de Rennes. La durée totale des données représente 17.8 heures. Les annotations des complexes QRS ont été réalisées par un opérateur formé.

2.3.6.2 Critère d'évaluation

Pour évaluer notre méthode par rapport à celles de la littérature, nous utiliserons la sensibilité, la *positive predictive value* (PPV) ainsi que le critère d'erreur (C_{err}). Ils sont définis tels que :

$$PPV = \frac{TP}{TP + FP}$$

$$Sens = \frac{TP}{TP + FN}$$

$$C_{err} = \sqrt{(1 - Sens)^2 + (1 - PPV)^2}.$$

Ce critère est préféré à l'*overall accuracy*, inappropriée dans le cas de la détection QRS (prévalence très faible) [32]. Sachant qu'un complexe QRS dure normalement de 0,09 à 0,10 s chez l'adulte [25], une détection est considérée comme vraie (TP) lorsqu'elle est située dans une fenêtre de 50 ms centrée autour de l'annotation du complexe QRS. Toutes les autres détections sont considérées comme fausses (FP). De plus, la courbe ROC (avec 1-PPV en abscisse) est tracée pour les résultats expérimentaux, elle permet d'obtenir une vue objective des performances quelle que soit la prévalence.

2.3.6.3 Méthodes de comparaison

Afin d'estimer la fiabilité du détecteur proposé, la performance du MFPD a été comparée à deux autres méthodes de détection QRS :

- WBD : un détecteur de QRS basé sur la décomposition en ondelettes [33].
- PTM : un détecteur basé sur la méthode de Pan&Tompkins [1]. Les principales améliorations par rapport à la version d'origine [1] concernent les nouvelles règles de seuil et un design optimisé des filtres via l'utilisation de l'algorithme de Remez [34].

Ces 2 méthodes sont couramment utilisées pour évaluer les performances des détecteurs QRS dans des publications récentes [35] [13].

2.3.6.4 Optimisation des paramètres

Les performances de ces trois détecteurs (MFPD, WBD et PTM) sont influencées par le réglage de plusieurs paramètres lors du prétraitement.

Tous ces paramètres ont été optimisés par un algorithme évolutionnaire [20] sur la base de données expérimentale (voir [22] pour WBD).

Les algorithmes évolutionnaires (EA) appartiennent à la famille des approches stochastiques. Ils suivent l'approche consistant à maintenir un ensemble de solutions candidates, appelées population, et à faire évoluer à plusieurs reprises cette population avec des processus inspirés de l'évolution biologique : sélection du plus apte, reproduction, recombinaison et mutation. Parmi la vaste gamme d'algorithmes classifiés comme EA, le groupe le plus populaire utilisé dans l'optimisation est celui des algorithmes génétiques (AG), initialement conçu par [36] et complètement formalisé par [37]. Ils sont utilisés pour obtenir une solution approchée à un problème d'optimisation. Dans ce type

d'algorithmes, une solution candidate s'appellera un individu. Un individu représente une solution, il est codé sous forme d'information génétique, ou allèles. Chaque allèle représentera un paramètre que l'on souhaite optimiser.

Son fonctionnement détaillé est décrit ci-dessous :

1. Une population initiale avec N individus est initialisée. Chaque individu contient une valeur aléatoire pour chacun de ses allèles. Cela génère une première génération de solutions possibles.
2. Chaque individu de la population se voit attribuer une valeur qui mesure son *fitness*, une quantification de la qualité de l'individu déterminée par la fonction de coût/erreur. Cette valeur influe directement sur les chances de survie et de reproduction d'un individu.
3. En fonction de leur *fitness* et d'un processus stochastique, une sélection d'individus est effectuée. Cette phase désigne les couples d'individus qui se reproduiront.
4. Pour chaque couple d'individus sélectionnés, une opération de reproduction génère deux nouveaux individus dont les allèles sont une combinaison des deux descendants. Ce processus de reproduction se produit avec une probabilité prédéfinie P_r pour chaque paire d'individus. Les individus nouvellement générés peuvent passer par un processus de mutation, selon une autre probabilité P_m prédéfinie, qui modifie légèrement un ou plusieurs de ses allèles. Les probabilités P_r et P_m contrôlent donc directement l'exploration de nouvelles solutions. À la fin de cette étape, il existe $2N$ individus : la population parentale de taille N et une nouvelle population de descendants de même taille.
5. Tous les nouveaux individus générés sont évalués ; leur *fitness* est déterminé.
6. À ce stade, différentes stratégies sont possibles : soit la nouvelle population remplace complètement l'ancienne population, soit une procédure de remplacement (qui tient compte du *fitness* de chaque individu) sélectionne ou rejette les individus existants pour produire la prochaine génération, une population de taille N .

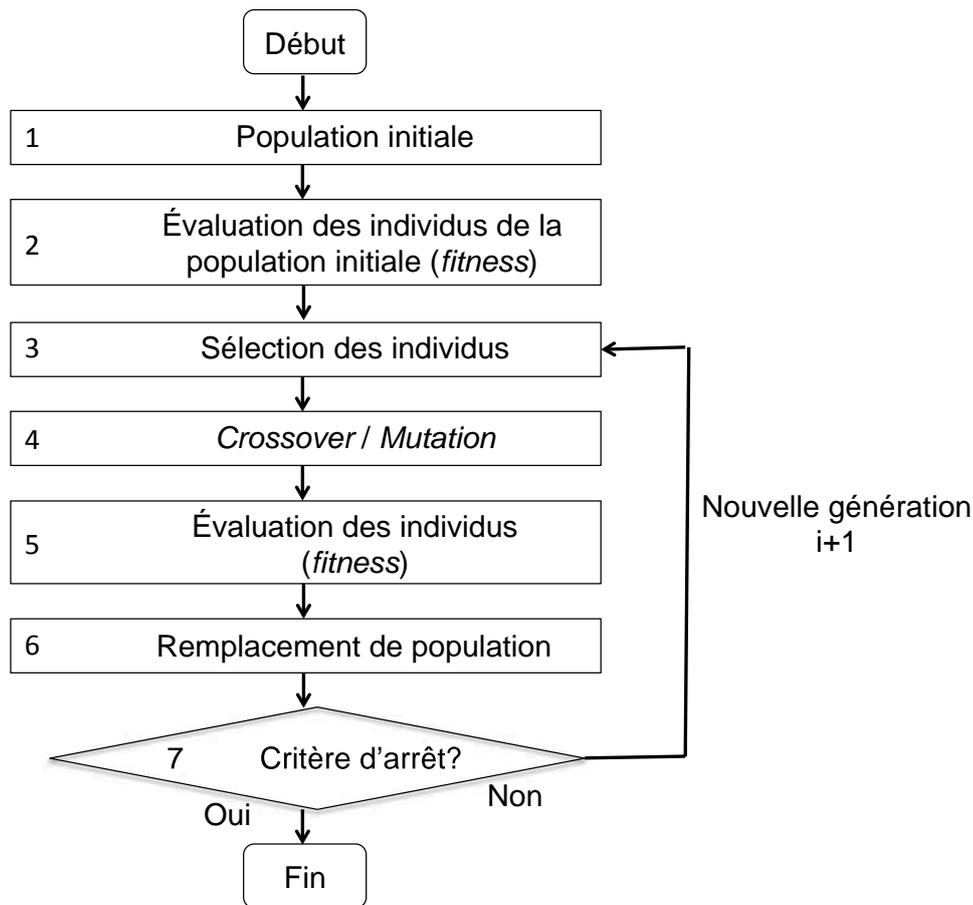


FIGURE 2.9: Schéma résumant le fonctionnement des algorithmes génétiques.

7. Si les conditions de sortie sont remplies, l'algorithme s'arrête. Si non, l'algorithme redémarre à partir de l'étape 3 et le compteur de générations est incrémenté. Les conditions de sortie sont remplies lorsqu'un nombre maximal de générations (c'est-à-dire d'itérations) est atteint ou lorsque les individus de la population ont atteint une valeur prédéterminée de *fitness* que l'on considère comme satisfaisante.

Comme d'autres approches stochastiques, les EA ne peuvent pas assurer la convergence vers la solution optimale et leur performance dépend d'un bon choix des paramètres. Néanmoins, elles présentent un compromis intéressant de l'exploration spatiale, du nombre d'évaluations et de la qualité des solutions trouvées. Le graphique 2.9 résume le fonctionnement général de l'algorithme. Les détecteurs avec les paramètres optimaux obtenus sont notés WBD*, PTM* et MFPD*. Les 3 détecteurs, avec les paramètres par défaut et optimisés, ont été évalués sur la base de données de test.

2.4 Résultats

2.4.1 Exemple de signaux traités et des caractéristiques extraites

La figure 2.10 illustre un exemple de signal ECG traité avec les différentes caractéristiques extraites. Le panneau (a) montre un segment brut d'ECG provenant de l'enregistrement MIT-101, avec un bruit d'électrodes ajouté à 6 dB. Les panneaux (b) et (c) représentent, respectivement, les signaux SAecg et SFecg obtenus après transformation de l'ECG brut. Chaque pic (candidat QRS) détecté à partir du signal SFecg est marqué d'un symbole (soit \times ou \circ) et ces symboles ont été projetés sur les autres signaux de la figure. Les caractéristiques s et a sont directement calculées pour chaque candidat comme les valeurs des signaux SFecg et SAecg au moment du pic correspondant. Le panneau (d) représente la corrélation de Bravais-Pearson (caractéristique c), calculée pour chaque pic candidat détecté. À l'aide de ces caractéristiques, une détection globale est effectuée pour chaque candidat. Les pics avec le symbole \times sont ceux qui ont été invalidés, tandis que le symbole \circ représente les candidats qui ont été sélectionnés comme des complexes QRS. Dans cet exemple, tous les candidats validés étaient TP et tous les candidats invalidés étaient des vrais négatifs (TN). L'encadré vertical de la Figure 2.10 se concentre sur un cas de figure montrant la pertinence de l'aspect multicaractéristique du MFPD. On peut observer que si chaque caractéristique avait été analysée individuellement avec des seuils simples, un FP aurait été généré pour 2 caractéristiques (a et s).

2.4.2 Analyse des densités de probabilité sélectionnées

Les distributions estimées et empiriques pour chaque caractéristique sont illustrées sur la Fig. 2.11. Les lignes de pointillés représentent $P_i(C_i(t); \Theta_{i0/1}; \mathcal{H}_{0/1})$, elles sont représentées conjointement avec leur histogramme normalisé en gris.

Dans certains cas, en raison de la grande stabilité de la morphologie du complexe QRS sur les signaux légèrement artefactés et des rythmes cardiaques stables, $C_c(t)$ peut tendre vers 1 pour la plupart des candidats valides. Ainsi, de grandes valeurs de β sont obtenues pour $P_c(\Theta_{c1}; \mathcal{H}_1)$ créant une convergence rapide vers une distribution de type Dirac autour de 1 et une séparation nette avec $P_c(\Theta_{c0}; \mathcal{H}_0)$ (cf. troisième colonne de la Fig. 2.11). Par conséquent, les futurs candidats devront avoir une très forte corrélation (supérieure à 0,9999) pour être validés, ce qui donne une décision avec une PPV élevée, mais avec une faible sensibilité en cas d'apparition soudaine d'artefacts ou même de légères

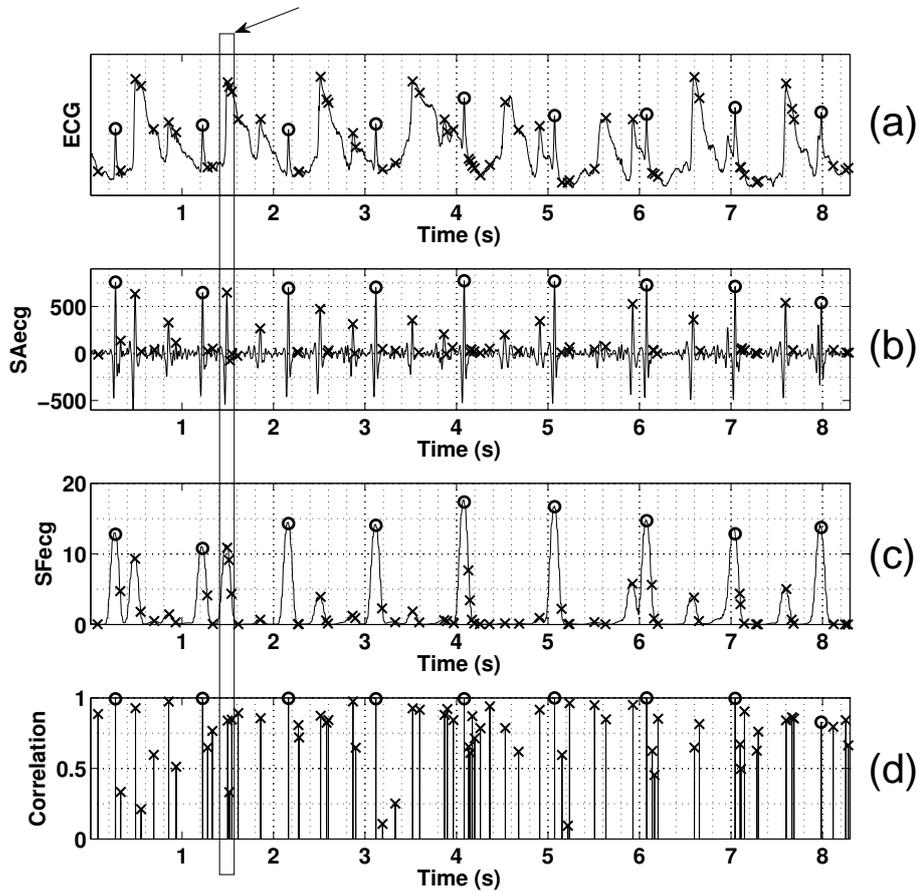


FIGURE 2.10: Exemple de signal ECG traité et des caractéristiques extraites de chaque candidat. Le panneau a) montre un segment brut de l'ECG extrait de l'enregistrement MIT-101, un bruit d'électrodes a été ajouté ($SNR=6$ dB). L'ECG brut est traité pour obtenir les signaux SAecg et SFecg, représentés respectivement en (b) et (c). Les symboles \times et \circ représentent les candidats, ils sont détectés depuis le signal SAecg. Les événements annotés comme TP sont indiqués avec le symbole \circ . Les caractéristiques a et s sont calculées pour chaque candidat à partir des signaux SAecg et SFecg, tandis que les valeurs de la caractéristique c (la corrélation Bravais-Pearson) sont présentées dans le panneau (d). Dans cet exemple, tous les candidats validés sont des TP et tous les candidats invalidés sont des TN. Le rectangle vertical met en avant un exemple pour lequel l'application d'un seuil simple sur chaque caractéristique aurait causé un FP pour les caractéristiques a et s.

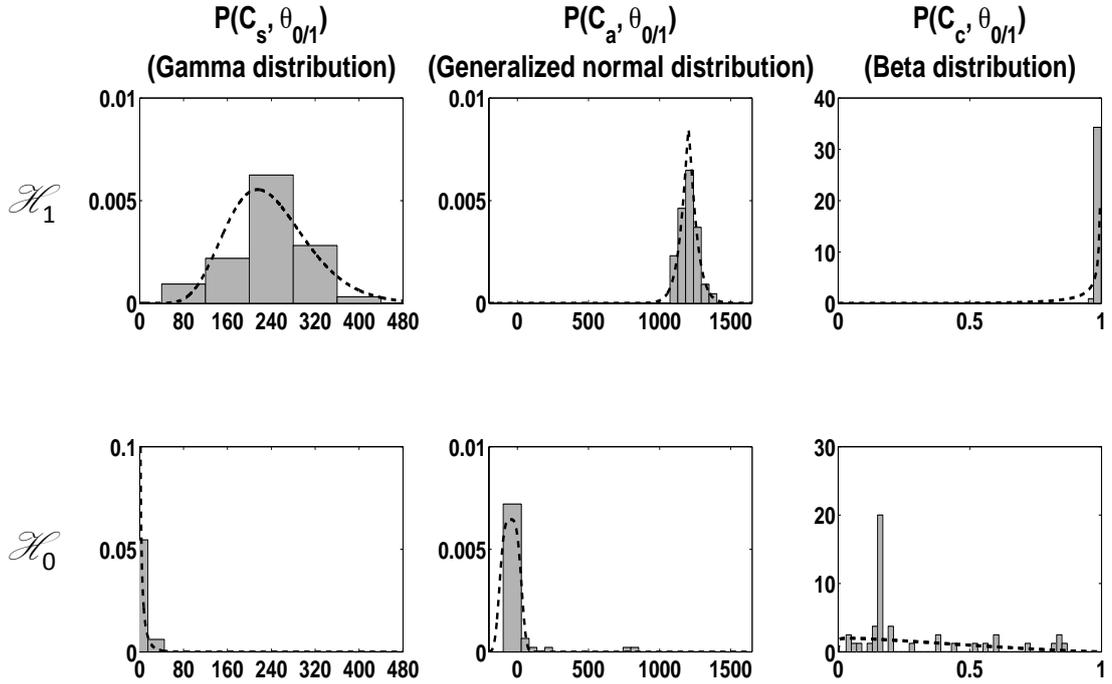


FIGURE 2.11: Représentation de l'estimation des distributions extraites de l'enregistrement MIT-101 avec ajout de bruit de ligne de base ($SNR=12$ dB). Les lignes de pointillés représentant les distributions estimées sont comparées aux histogrammes normalisés des échantillons de données (boîtes grises). Chaque colonne correspond à une caractéristique particulière. En haut, les distributions pour les candidats validés sont représentées (\mathcal{H}_1) et en bas, les distributions pour les candidats invalidés (\mathcal{H}_0).

modifications morphologiques. Afin d'obtenir une distribution plus "lissée" (éviter la convergence vers une distribution de type Dirac) et ainsi obtenir un meilleur compromis entre PPV et sensibilité, nous proposons d'adapter la loi postérieure $P_c(\mathcal{H}_1|C_c(t))$ en utilisant la loi conjuguée suivante :

$$P(\alpha, \beta) \propto B(\alpha, \beta)^K e^{-a\alpha} e^{-b\beta}$$

pour $K, a, b \in \mathbb{N}^+$. L'application numérique est détaillée en annexe A.

Fig. 2.12 compare la distribution obtenue en utilisant cette méthode MAP avec les paramètres $K = 10$ et $a = b = 1$ par rapport à la distribution obtenue sans ajustement ($K = a = b = 0$). Comme attendu, sans ajustement, la distribution converge vers un Dirac alors qu'après ajustement, la distribution est lissée.

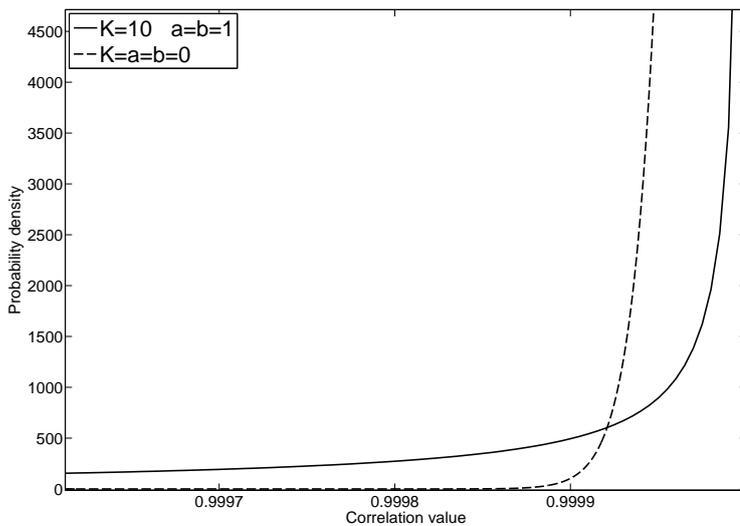


FIGURE 2.12: Illustration de l'ajustement théorique de la loi bêta. Deux distributions estimées représentant les candidats valides, extraites au même instant depuis le signal MIT-100 (ajout de bruit de ligne de base avec SNR de 24 dB) sont affichées. La ligne de tirets, représentant la distribution sans ajustement, tend vers une fonction Dirac proche de 1 (valeurs en ordonnée hors échelle).

2.4.3 Pertinence de la fusion proposée

Fig. 2.13 montre un exemple représentatif de la différence qui peut exister entre deux distributions de candidats valides et non valides. Le KLD est élevé dans la Fig. 2.13a (différence élevée entre les deux distributions) et faible dans la Fig. 2.13b. En appliquant une méthode de seuillage classique, il est plus facile de diminuer le taux de faux positifs (FP) et de faux négatifs (FN) avec la paire de distributions présente sur le panneau (a) plutôt qu'avec celle du panneau (b). Il semble donc qu'ajuster le poids de chaque caractéristique par KLD lors de l'étape de fusion soit pertinent.

Fig. 2.14a représente l'évolution de \overline{D}_{KL}^j (pendant 60 s) obtenue durant l'analyse d'un segment de l'enregistrement MIT-109 (bruit de ligne de base ajouté avec SNR=18 dB). Les valeurs de \overline{D}_{KL}^s (ligne en gras) sont plus élevées que celles de \overline{D}_{KL}^a (ligne de tirets) et proches des valeurs \overline{D}_{KL}^c (ligne pleine). Dans cet exemple, la performance du détecteur PTM* (PPV = 100%, sensibilité= 97,67%), qui exploite seulement la caractéristique de pente carré (équivalent de la caractéristique s) est proche de celle obtenue par le MFPD* (PPV = 99,56%, sensibilité= 99,09%). Ce résultat est attendu, il est facile de différencier les détections valides des autres avec une seule caractéristique lorsque leurs distributions respectives sont distantes (KLD élevé).

À l'inverse, sur la Fig. 2.14b (MIT-102, bruit d'artefact musculaire ajouté

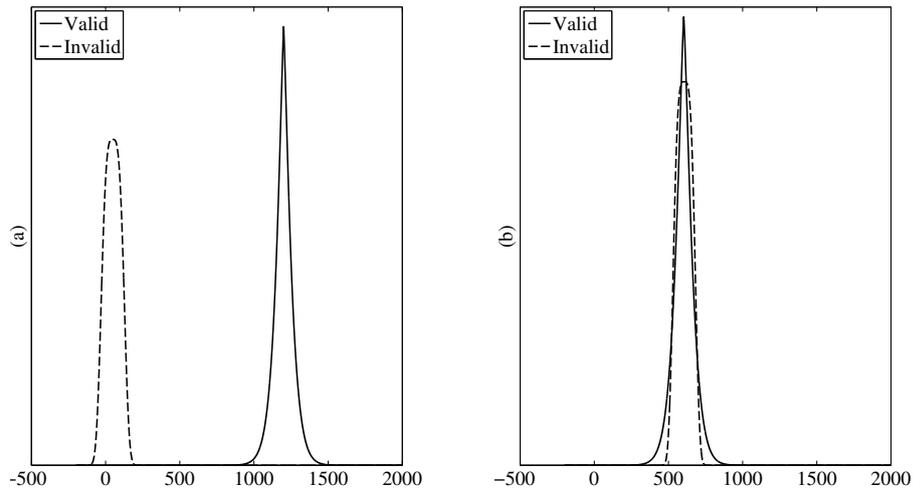


FIGURE 2.13: Deux exemples de calcul de KLD. Sur chaque figure, on peut voir deux distributions estimées : la ligne continue représente la GND pour les détections valides et la ligne de tirets représente la GND pour les détections invalides. Pour (a), les deux distributions sont distantes, la valeur du KLD est élevée (16030.23). Pour (b), les distributions sont plus proches, le KLD est plus faible (9.63).

avec un SNR=6 dB), les valeurs de \overline{D}_{KL}^s sont plus faibles que \overline{D}_{KL}^a et que \overline{D}_{KL}^c . Il est donc plus difficile de distinguer les candidats valides des candidats invalides en utilisant uniquement la caractéristique s . Les performances du détecteur Pan&Tompkins sont fortement impactées (PPV = 88,66%, sensibilité = 70,10%) en comparaison avec le MFPD (PPV = 91,36%, sensibilité = 91,65%).

Ces exemples illustrent la pertinence de l'approche proposée.

2.4.4 Évaluation de la performance

2.4.4.1 Évaluation 1 sur la base expérimentale

Une première analyse des performances des détecteurs MFPD* et PTM* a été réalisée à l'aide de la base de données expérimentale (voir §2.3.6.1) en utilisant différents types de bruits et différents niveaux de SNR. Ces résultats préliminaires sont utilisés pour démontrer la viabilité du MFPD et mettre en évidence son efficacité dans un contexte bruité. La Fig. 2.15 représente le critère d'erreur de détection (C_{err}) en fonction du SNR et du type de bruit ajouté.

Les résultats montrent que les performances du MFPD* sont toujours supérieures à PTM* pour tous les types de bruits et niveaux de SNR. De plus, pour tous les types de bruit, le gain de performance du MFPD* augmente avec

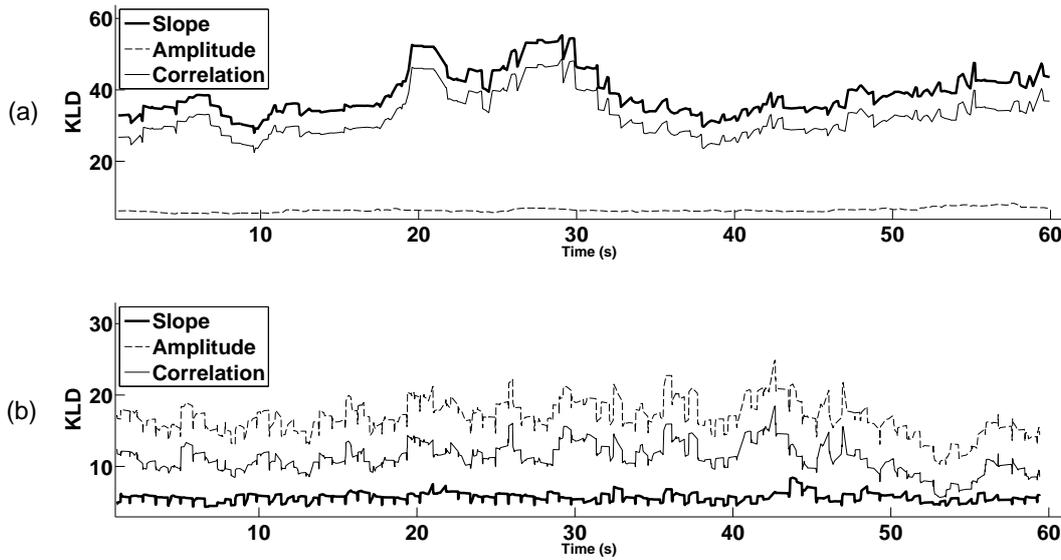


FIGURE 2.14: Variations des valeurs normalisées du KLD des 3 caractéristiques pour tous les candidats rencontrés (complexe QRS ou non) calculées sur un segment de 60 s. Le panneau a) représente une portion de l'enregistrement MIT-109 avec ajout de bruit de ligne de base à 18 dB. Le panneau b) représente une portion de l'enregistrement MIT-102 avec ajout de bruit d'artefact musculaires à 6 dB. Les lignes en gras, de tirets et pleines représentent respectivement les variations de \bar{D}_{KL}^s , \bar{D}_{KL}^u et \bar{D}_{KL}^c .

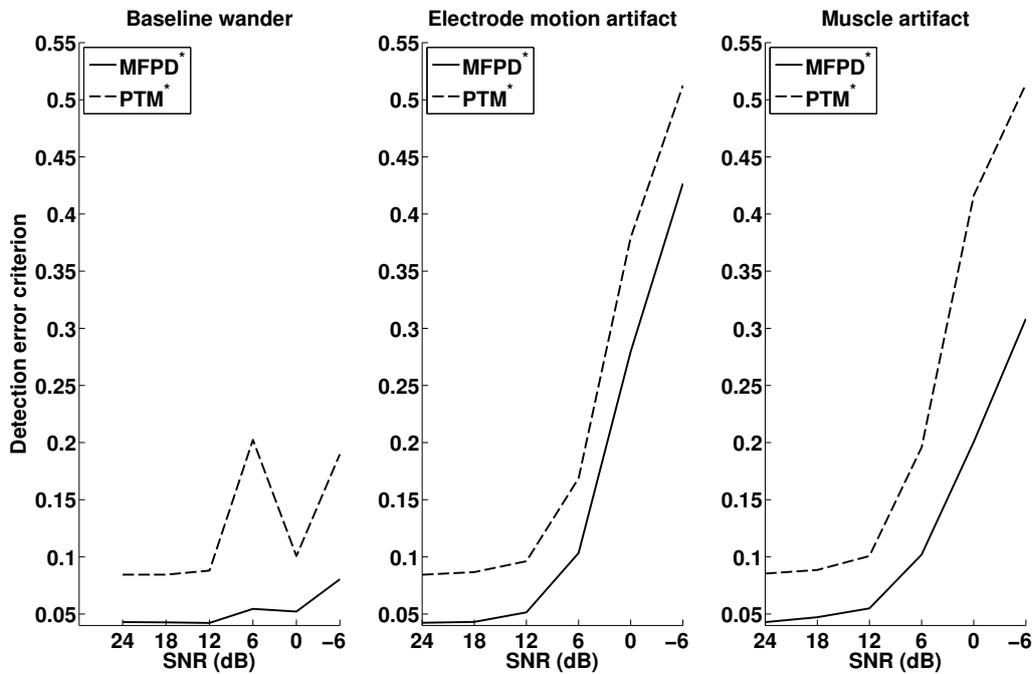


FIGURE 2.15: Performances du PTM* et MFPD* sur la totalité de la base "MIT noise stress", avec différents types de bruits et différents niveaux de SNR.

la diminution du SNR, particulièrement dans le cas des artefacts musculaires ($C_{err} = 51.37\%$ pour le PTM* contre 30.84% pour le MFPD*). Enfin, on peut remarquer que, pour les deux détecteurs, les performances sur les signaux artefactés par du bruit de ligne de base sont plus élevées que pour ceux artefactés par d'autres types de bruits (la morphologie du complexe QRS étant moins affectée).

2.4.4.2 Évaluation 2 sur la base de test

L'objectif est de valider les résultats préliminaires sur une base de données indépendante (matériel et contexte différents) composée de signaux ECG réels bruités. Ainsi, les performances de détection de MFPD, PTM et WBD ont été comparées à l'aide de la base de données de test avant et après l'optimisation des paramètres (voir §2.3.6.4) sur la base expérimentale. Les courbes ROC (voir Fig. 2.16) ont été tracées pour MFPD* et PTM* (information non fournie dans [22] pour WBD*). Cette figure montre clairement le meilleur comportement de la méthode MFPD proposée. Les valeurs calculées sur l'ensemble de la base de données de test sont reportées dans le Tableau 2.1 pour les 3 détecteurs.

| Détecteur | C_{err} |
|-----------|-----------|
| PTM | 38.46% |
| PTM* | 33.08% |
| WBD | 30.84% |
| WBD* | 29.02% |
| MFPD | 22.52% |
| MFPD* | 20.91% |

TABLE 2.1: C_{err} calculé sur toute la base de test

Le critère d'erreur (toujours supérieur à 20%) indique que la base de données est très bruitée. Les performances du MFPD sont toujours meilleures que celles des détecteurs PTM et WBD, avec ou sans optimisation des paramètres.

2.5 Discussion

Dans ce chapitre, un détecteur innovant, générique et robuste, combinant différentes caractéristiques extraites du signal d'intérêt, a été proposé. Les aspects originaux de cette méthode concernent notamment i) l'approche probabiliste avec apprentissage en ligne ii) le design multicaractéristique iii) la méthode de fusion basée sur le KLD.

Dans la méthode proposée, la décision finale de détection est obtenue en exploitant les distributions des différentes caractéristiques via une méthode

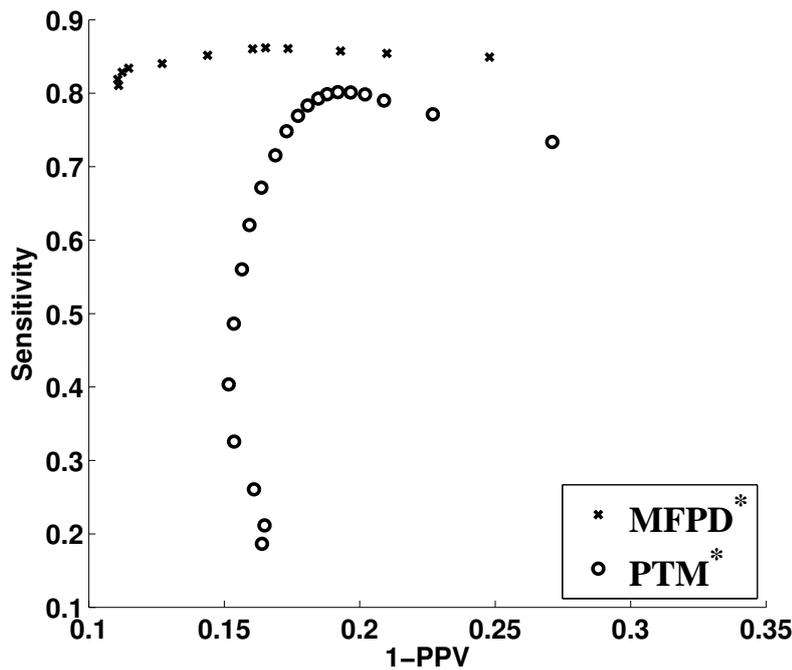


FIGURE 2.16: Comparaison des performances du MFPD* et PTM* sur la base expérimentale [29], avec en abscisse 1-PPV et la sensibilité en ordonnée.

originale de fusion basée sur la pondération du KLD. Puisque chaque densité de probabilité est spécifique au patient, au dispositif et même à l'enregistrement, une attention toute particulière a été portée à trouver une méthode d'estimation en ligne appropriée. Fondamentalement, deux classes de méthodes peuvent être appliquées : les estimations paramétriques et non paramétriques (histogrammes, estimation par noyau [38] [39]). En raison des contraintes temps réel de notre application, les modèles de probabilité paramétriques sont particulièrement adaptés car ils permettent d'éviter l'ajustement du nombre et de la largeur des classes nécessaire pour les approches basées sur les histogrammes. De plus, ils permettent aussi d'éviter des coûts d'évaluation importants contrairement aux méthodes d'estimation de la densité par noyaux de type *variable-bandwidth* [40]. Il convient également de noter que la phase d'apprentissage en ligne proposée nécessite seulement un petit échantillon de données pour l'estimation paramétrique (40 candidats validés sont suffisants pour l'apprentissage du MFPD). Parmi la grande variété de familles PDF existantes, la GND semble parfaitement adaptée pour les caractéristiques non centrées et gaussiennes, mais, à notre connaissance, aucune expression analytique du KLD entre deux GND ne peut être trouvée dans le cas général. Les solutions existantes [41] sont limitées aux cas où les valeurs μ sont égales pour les deux GND. Afin de rendre possible l'utilisation de la GND avec le MFPD, nous avons donc développé une méthode d'estimation innovante du KLD pour les GND dans le

cas général. Avec un coût de calcul raisonnable, elle peut être utilisée en temps réel.

Le MFPD a été évalué à l'aide de deux bases de données différentes (en matériel, contexte) et comparé à deux autres détecteurs de la littérature. Les résultats montrent que les caractéristiques sélectionnées fournissent des informations complémentaires pour améliorer les performances de la détection, en particulier dans des conditions bruitées. De plus, étant donné que différents types de bruits ou de phénomènes pathologiques non communs peuvent affecter différemment chaque caractéristique extraite, l'approche multifonctionnelle proposée offre une robustesse améliorée par rapport aux méthodes de détection du QRS de la littérature basées sur une caractéristique unique (voir Fig. 2.10). Les méthodes précédemment proposées dans la littérature, basées sur les approches de fusion décentralisée [2] ou de commutation algorithmique [19] prouvent la pertinence de l'aspect multicaractéristique.

La méthode de fusion par pondération du KLD proposée permet d'ajuster en temps réel la contribution relative de chaque caractéristique à la décision finale. À notre connaissance, il s'agit de la première méthode de détection QRS en temps réel intégrant une telle fusion décisionnelle adaptative, multicaractéristique et centralisée. De plus, la méthode proposée est plus compacte et plus facile à mettre en œuvre que les approches de fusion multicaractéristique de [2] ou [19] précédemment proposées. Les comparaisons quantitatives avec le célèbre détecteur Pan&Tompkins, ainsi qu'avec un autre détecteur de référence basé sur la transformée en ondelettes, ont montré que l'approche proposée fournit la meilleure performance dans toutes les conditions de bruit. Ces résultats sont particulièrement encourageants pour les situations de monitoring complexes, dans lesquelles l'hétérogénéité et les niveaux de bruit peuvent être particulièrement élevés.

Le détecteur proposé a été mis en œuvre pour l'utilisation d'une seule dérivation de l'ECG. L'approche proposée peut facilement être étendue à des utilisations comportant plusieurs sources et plusieurs dérivations. En effet, d'autres améliorations de la robustesse de détection sont attendues grâce à l'utilisation combinée de plusieurs dérivations ECG, mais aussi par l'intégration d'autres signaux physiologiques (oxymétrie d'impulsion, phonocardiographie, etc.) ou encore de capteurs sensibles au bruit (accéléromètres pour le bruit de mouvement, etc.). Les travaux futurs seront orientés vers l'extension et l'évaluation de la méthode proposée dans ces contextes multicanaux et multisources. Aussi, bien que Fig. 2.10 et les résultats en §2.4.4.1 montrent la pertinence du choix des caractéristiques pour cette application, un test d'indépendance entre les différentes caractéristiques doit être effectué pour la valider objectivement.

2.6 Conclusions

Nous avons proposé un détecteur probabiliste original multicaractéristique fonctionnant en temps réel et applicable à différentes applications de signaux physiologiques. La méthode, illustrée sur la détection du complexe QRS, a été comparée à deux détecteurs classiques de la littérature sur deux bases de données indépendantes. Les paramètres de chaque détecteur ont été optimisés à l'aide d'un algorithme évolutionnaire. La mise au point d'une méthode innovante d'estimation du KLD pour le GND permet l'utilisation de caractéristiques non centrées. La méthode proposée a permis d'améliorer sensiblement les performances par rapport aux détecteurs de référence, en particulier sur les signaux très bruités. Ces améliorations de performance sont principalement dues à l'approche probabiliste et à l'aspect multicaractéristique combinés au sein d'une méthode de décision basée sur le KLD, capable d'ajuster de façon adaptative la contribution relative de chaque caractéristique en temps réel.

Cette nouvelle approche, ayant un coût de calcul raisonnable, peut être intégrée dans des dispositifs de faible puissance offrant des possibilités intéressantes pour une station de monitoring. Du fait de son caractère générique, de nombreuses applications peuvent être envisagées avec le MFPD, par exemple la détection des cycles respiratoires à partir du signal de respiration, la détection de battements anormaux de l'ECG, etc.

Bibliographie

- [1] J. Pan and W. Tompkins, "A real-time qrs detection algorithm," Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, vol. 32, pp. 230–236, 1985.
- [2] A. Hernández and et al., "Multisensor fusion for atrial and ventricular activity detection in coronary care monitoring," IEEE Trans Biomed Eng., vol. 46, pp. 1186–90, 1999. Oct. .
- [3] C. Physionet, "Robust detection of heart beats in multimodal data : the physionet/computing in cardiology challenge 2014," Computing in Cardiology 2014, 2014. - <https://www.physionet.org/challenge//>.
- [4] B. U. Kohler and et al., "The principles of software qrs detection," IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, vol. 21, no. 1, pp. 42–57, 2002. Aug. .
- [5] S. Jain and et al., "Qrs detection using adaptive filters : A comparative study," ISA Transactions, vol. 66, pp. 362–375, 2017. Jan.
- [6] S. Osowski and T. H. Linh, "Ecg beat recognition using fuzzy hybrid neural network," Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, vol. 48, pp. 1265–1271, 2011. Nov. .
- [7] Z. Zidelmal and et al., "Qrs detection using s-transform and shannon energy," Computer Methods and Programs in Biomedicine, vol. 116, pp. 1–9, 2014. Aug. .
- [8] C. Li and et al., "Detection of ecg characteristic points using wavelet transforms," Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, vol. 42, pp. 21–28, 1995. Jan..
- [9] D. Benitez and et al., "The use of hilbert transform in ecg signal analysis," Computers in Biology and medicine, vol. 31, pp. 399–406, 2001. Sep. .
- [10] Z. Zidelmal and et al., "Qrs detection based on wavelet coefficients," Computer Methods and Programs in Biomedicine, vol. 107, pp. 490–496, 2012. Sep. .

-
- [11] R. Rani and et al., “Automated detection of qrs complex in ecg signal using wavelet transform,” International Journal of Computer Science and Network Security, vol. 15, 2015. Jan. .
- [12] G. M. Friesen, “A comparison of the noise sensitivity of nine qrs detection algorithms,” Biomedical Engineering, IEEE Transactions on, vol. 37, pp. 85–98, 1990. Jan. .
- [13] H. Khamis and et al., “Qrs detection algorithm for telehealth electrocardiogram recordings,” IEEE Trans Biomed Eng, vol. 63, no. 7, pp. 1377–1388, 2016. Jul. .
- [14] M. Elgendi and et al., “Efficient ecg compression and qrs detection for e-health applications,” Scientific Reports, vol. 7, no. 1, 2017. [Online]. Article no. 459. Available <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28352071>. (Mar).
- [15] J. Kim and H. Shin, “Simple and robust realtime qrs detection algorithm based on spatiotemporal characteristic of the qrs complex,” vol. 11, no. 3, 2016. PLoS One. [Online]. Article no. e0150144. Available <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0150144> (Mar.).
- [16] M. M. Baig and et al., “A comprehensive survey of wearable and wireless ecg monitoring systems for older adults,” Med Biol Eng Comput, vol. 51, pp. 485–495, 2013. May. .
- [17] C. J. Deepu and et al., “An ecg-on-chip for wearable cardiac monitoring devices,” 2010. Presented at Fifth IEEE International Symposium on Electronic Design, Test and Applications. [Online]. <http://ieeexplore.ieee.org/document/5438685/> (Jan.).
- [18] D. M. Goldenholz and et al., “Long-term monitoring of cardiorespiratory patterns in drug-resistant epilepsy,” Epilepsia, vol. 58, pp. 77–84, 2017. Jan. .
- [19] P. Portet and et al., “Evaluation of real-time qrs detection algorithms in variable contexts,” Medical and Biological Engineering and Computing, vol. 43, pp. 379–385, 2005. May. .
- [20] J. Dumont, A. Hernandez, and G. Carrault, “Improving ecg beats delineation with an evolutionary optimization process,” IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 57, no. 3, pp. 607–615, 2010. Mar.
- [21] M. Altuve and et al., “Analysis of the qrs complex for apnea-bradycardia characterization in preterm infants, in proceedings of the 31st annual

- international conference of the iee engineering in medicine and biology society (embs), minneapolis, e,” pp. 946–949, 2009. U.
- [22] D. Hernando and et al., “Qrs detection optimization in stress test recordings using evolutionary algorithms,” Computing in Cardiology Conference (CinC), pp. 737–740, 2014. Sep. .
- [23] P. S. Hamilton and W. J. Tompkins, “Quantitative investigation of qrs detection rules using the mit/bih arrhythmia database,” IEEE Transactions on Biomedical Engineering, pp. 1157–1165, 1986. *BME-33*Dec. . doi : 10.1109/TBME.1986.325695.
- [24] M. K. Varanasi and B. Aazhang, “Parametric generalized gaussian density estimation,” The Journal of the Acoustical Society of America, vol. 86, no. 4, pp. 1404–1415, 1989.
- [25] P. R. Rijnbeek and et al., “Normal values of the electrocardiogram for ages 16,” vol. 47, pp. 914–921, 2014. –90 years,Journal of ElectrocardiologyNov .
- [26] Z. Chair and P. Varshney, “Optimal data fusion in multiple sensor detection systems,” IEEE Transactions on Aerospace and Electronic Systems, vol. 22, no. 1, pp. 98–101, 1986. Jan.
- [27] M. Gil, F. Alajaji, and T. Linder, “Rényi divergence measures for commonly used univariate continuous distributions,” Information Sciences, vol. 249, pp. 124–131, Nov 2013.
- [28] J. R. Mathiassen and et al., “Texture similarity measure using kullback-leibler divergence between gamma distributions,” pp. 3–540, 2002. Presented at Computer Vision - ECCV. [Online]. https://link.springer.com/chapter/10.1007%2F47977-5_9 (May).
- [29] G. B. Moody and et al., “A noise stress test for arrhythmia detectors,” Computers in Cardiology, vol. 11, pp. 381–384, 1984. Jan. .
- [30] Physionet, “Nstdb,” 2016.
- [31] A. L. Goldberger, L. A. N. Amaral, L. Glass, J. M. Hausdorff, P. C. Ivanov, R. G. Mark, J. E. Mietus, G. B. Moody, C.-K. Peng, and H. E. Stanley, “Physiobank, physiotoolkit, and physionet,” Circulation, vol. 101, no. 23, pp. e215–e220, 2000.
- [32] A. J. Alberg and et al., “The use of overall accuracy to evaluate the validity of screening or diagnostic tests, j gen intern med,19,460-465, may 2004,” 2004.

- [33] J. P. Martinez and et al., “A wavelet-based ecg delineator : Evaluation on standard databases,” IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 51, pp. 570–581, 2004. Apr. .
- [34] T. Saramäki and Y. C. Lim, “Use of the remez algorithm for designing frm based firr filters,” Circuits, Systems and Signal Processing, vol. 22, pp. 77–97, Mar 2003.
- [35] M. Elgendi, “Fast qrs detection with an optimized knowledge-based method : Evaluation on 11 standard ecg databases,” PLOS ONE, vol. 8, pp. 1–18, 09 2013.
- [36] J. Holland, Adaptation in Natural and Artificial Systems : an introductory analysis with applications to biology, control, and artificial intelligence. University of Michigan Press, 1975.
- [37] D. E. Goldberg, Genetic Algorithms in Search, Optimization and Machine Learning. Boston, MA, USA : Addison Wesley Longman Publishing Co, 01 1989.
- [38] M. Rosenblatt, “Remarks on some nonparametric estimates of a density function,” The Annals of Mathematical Statistics, vol. 27, pp. 832–837, 1956. Sep. .
- [39] E. Parzen, “On estimation of a probability density function and mode,” The Annals of Mathematical Statistics, vol. 33, pp. 1065–1076, 1962. Sep. .
- [40] B. E. Hanson, “University of wisconsin,” 2004. Madison, US. Bandwidth selection for nonparametric distribution estimation. Social Science Computing Cooperative [Online]. Available : [http ://www.ssc.wisc.edu/bhansen/papers/smooth.pdf](http://www.ssc.wisc.edu/bhansen/papers/smooth.pdf) (May).
- [41] N. D. Minh and M. Vetterli, “Wavelet-based texture retrieval using generalized gaussian density and kullback-leibler distance,” IEEE Transactions on signal processing, vol. 11, pp. 146–158, 2002.

Segmentation par HSMM de périodes fiables pour la détection du QRS

3.1 Introduction

Dans le chapitre 2, nous avons proposé un détecteur générique d'évènements physiologiques (MFPD) basé sur l'extraction de multiples caractéristiques. Ces dernières permettent le calcul de probabilités a posteriori associées au travers d'un nœud de décision adaptatif utilisant la divergence de Kullback-Leibler. Une implémentation spécifique à la détection du complexe QRS de l'ECG a été proposée et nous avons montré expérimentalement que les performances obtenues sont très supérieures aux travaux reportés dans la littérature, permettant d'envisager une utilisation temps réel, de type monitoring, en contexte bruité. Cependant, en raison des contraintes liées au contexte clinique (soins, peau à peau avec les parents, mouvements des enfants, etc.) et des importants artefacts qui en résultent, il reste illusoire de penser que cette nouvelle méthode permet d'obtenir une fiabilité de 100%, le critère d'erreur obtenu par le MFPD (20.91 %) dans le chapitre 2 en atteste. La présence de FP ou FN, même en quantité limitée, risque de corrompre très fortement l'ensemble des indicateurs de VFC calculés à partir des séries RR déduites, et ainsi de dégrader la qualité du suivi du prématuré. Pour contourner ce problème, une stratégie classiquement utilisée consiste à d'abord sélectionner le segment le plus stationnaire ou plus fiable de la série RR au sein d'un enregistrement de longue durée et de calculer ensuite les indices de VFC sur ces périodes fiables. En contexte de monitoring, la stratégie serait d'extraire quelques segments courts à divers moments de la

journée et de réaliser les analyses de VFC sur ceux-ci.

Ce chapitre s'insère dans cette dernière problématique et a donc pour ambition de proposer une nouvelle méthode permettant la sélection de ces périodes fiables. Cette approche, également générique, basée sur l'utilisation de modèles semi-Markoviens cachés (HSMM), permet de retenir les périodes de fiabilité maximale sans post-traitement de la série RR grâce à l'analyse de la dynamique des informations fournies par le MFPD. Cette méthode originale repose sur l'utilisation combinée d'informations caractérisant l'ECG (aux instants de détection des QRS) et de la série RR.

Après une revue des approches équivalentes reportées dans la littérature, nous effectuerons un bref rappel des modèles de Markov, des modèles de Markov caché (HMM) et semi-Markoviens cachés. Nous poursuivrons par une description détaillée de la méthode proposée avant de présenter et comparer les performances obtenues avec deux approches de la littérature.

3.2 État de l'art

La sensibilité des paramètres de VFC aux erreurs de détections (FP ou FN), ainsi qu'aux battements anormaux, est un problème bien connu. En post-traitement, si la taille des données est raisonnable, les données peuvent être vérifiées et corrigées manuellement. Si les volumes de données sont importants ou si l'on souhaite calculer ces paramètres en temps réel, trois solutions automatisées sont couramment utilisées :

1. Supprimer ou modifier les intervalles R-R douteux de la série RR suivant un critère, puis éventuellement interpoler les données (§3.2.1).
2. Analyser les moments statistiques du signal ECG brut afin d'exclure les segments bruités et calculer les indicateurs de VFC uniquement sur la (ou les) période(s) retenue(s) (§3.2.2).
3. Rechercher la période la plus stationnaire du signal RR via l'analyse des moments statistiques et calculer les indicateurs de VFC sur la (ou les) période(s) retenue(s) (§3.2.3).

Ces trois stratégies sont reprises ci-après via l'examen des travaux de la littérature.

3.2.1 Correction de la série RR

Plusieurs travaux ont insisté sur l'importance du prétraitement des séries RR afin d'améliorer la fiabilité des analyses de VFC [1] [2] [3] [4] [5] [6]. D'après

[7], un nombre important de méthodes ont été testées :

- L'effacement ou l'interpolation des intervalles RR douteux selon la distance à l'écart-type.
- La méthode de comparaison et de fusion [1].
- L'autocorrélation prédictive [8].
- L'interpolation prédictive non linéaire [9].
- L'exclusion des segments RR de durées anormales [10].
- Le rejet d'impulsion [11].
- Le filtre moyenneur à fenêtre glissante [12].
- Le filtre non linéaire combiné avec une élimination des tendances basée sur les ondelettes [13].
- Le filtre à seuil avec élimination des tendances basée sur les ondelettes [14].

Toujours d'après [7], de nombreuses études se sont intéressées à l'impact des méthodes de correction de la série RR sur les paramètres de VFC [8] [15] [16] [17] [18] [19]. Bien que les conclusions peuvent être légèrement différentes, en fonction des populations et des conditions de test, l'idée qui en ressort est que la correction des instants de détection affecte les paramètres de variabilité. L'effacement est généralement déconseillé au profit des méthodes de remplacement [20] [17] [21]. En effet, il serait responsable de l'augmentation des changements brusques de la variabilité, et donc de la corruption des hautes fréquences, mais aussi des basses (durée des cycles raccourcie). Les seules utilisations conseillées demeurent pour le calcul du RMSSD (voir chapitre 1) ou lors de longues périodes anormales. Les méthodes d'interpolation sont elles aussi critiquables, elles seraient responsables d'une augmentation des basses fréquences (VLF, LF) [15] [17]. D'une manière générale, l'ensemble des méthodes de modification ont un impact sur les paramètres de VFC, la solution idéale est donc l'analyse de la série RR brute composée de battements sinusaux purs [7].

3.2.2 Analyse des moments statistiques de l'ECG

Différentes méthodes basées sur l'analyse des moments statistiques empiriques du signal ECG brut, sur des segments de durées variables (généralement entre 5 et 30 s), ont été proposées afin d'estimer la qualité de l'ECG. Dans [22], plusieurs méthodes (moyenne, kurtosis, complexité, mobilité, etc.) sont testées et évaluées. En plus de la relation entre ces indicateurs et le SNR, il est montré que la PPV de détection du QRS est corrélée aux indicateurs basés sur certains moments statistiques (kurtosis à 97%). Ces méthodes sont donc pertinentes pour estimer la fiabilité d'une période en analysant le signal en

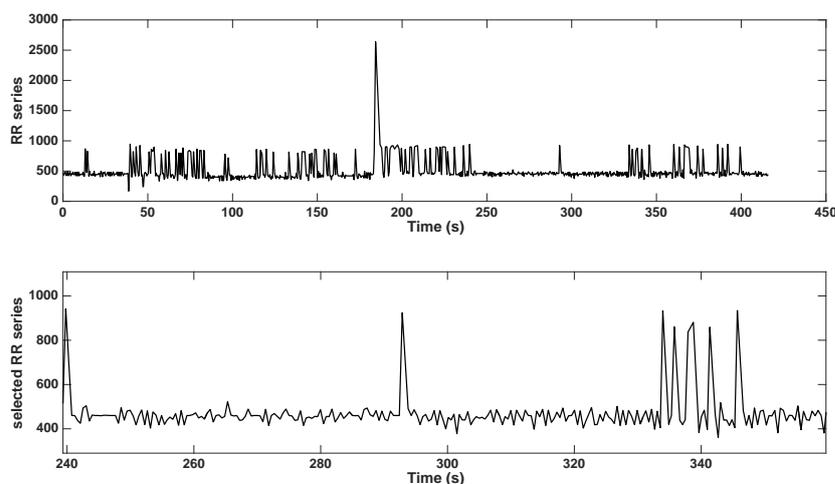


FIGURE 3.1: En haut, une série RR. En bas, le segment de deux minutes sélectionné comme étant le plus stationnaire suivant le critère proposé par [24]. On observe que des erreurs de détection sont présentes dans celui-ci.

amont de la détection QRS (voir Fig. 3.2). Elles présentent l'avantage de :

1. N'apporter aucune modification à la série RR.
2. Être simple à implémenter.

3.2.3 Recherche de périodes stationnaires depuis la série RR

Ces méthodes se basent sur l'analyse des moments statistiques de la série RR de l'ECG. À la base utilisées pour analyser de façon optimale l'influence du système nerveux autonome sur le système cardiovasculaire, ces méthodes ont été adaptées pour la sélection automatique des périodes contenant le moins d'erreurs de détection. Aucune modification n'est apportée à la série RR, on recherche seulement la période la plus stationnaire. Un des reproches que l'on pourrait faire à ces approches est l'absence de contraintes quantifiées sur la stationnarité de la période sélectionnée (la "plus" stationnaire), impliquant donc le risque de sélectionner une période contenant des erreurs de détection et ainsi de fournir des données biaisées au système de monitoring comme l'illustre la Fig. 3.1. L'application d'un seuil peut pallier ce problème de quantification de la stationnarité. À titre d'exemple, [23] exclut les périodes contenant plus de 5% d'intervalles RR non compris dans l'intervalle RR moyen ± 2 SD, au risque en revanche d'exclure tous les segments présentant une variabilité importante ou des événements d'intérêt (battements anormaux ou arythmie par exemple). La solution par seuil n'est donc pas optimale.

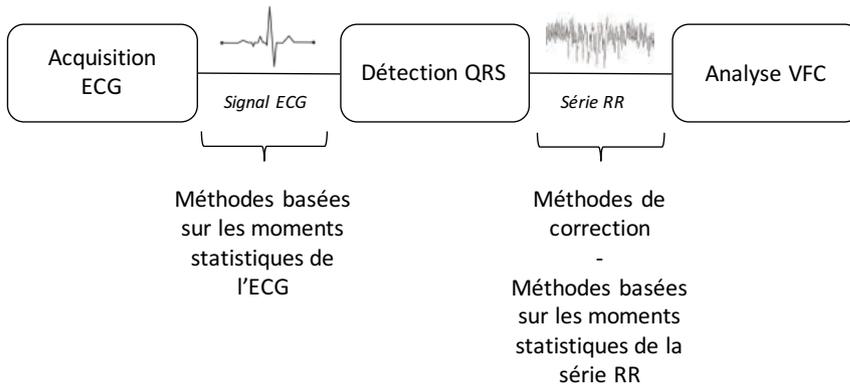


FIGURE 3.2: Représentation d'une chaîne de traitement classique depuis l'acquisition du signal ECG jusqu'à la détermination des paramètres de VFC, elle permet de mettre en évidence les signaux utilisés par les méthodes présentées en §3.2. On observe que les méthodes de la littérature utilisent l'ECG ou la série RR, mais pas les deux combinés.

3.2.4 Motivations

Cette brève revue de la littérature a permis de montrer que trois types d'approches, basés sur la correction des séries RR ou l'extraction de périodes, sont possible pour fiabiliser l'utilisation des séries artefactées. La Fig. 3.2 résume les étapes d'une chaîne de traitement classique partant de l'acquisition de l'ECG jusqu'à l'analyse de la VFC. Ces chaînes présentent quelques inconvénients, particulièrement celle reposant sur la correction ou suppression de données (corruption de l'information). Les autres méthodes, présentées aux paragraphes 3.2.2 et 3.2.3, paraissent intéressantes, mais ne sont pas optimales car elles ne combinent pas l'ensemble des informations à disposition (ECG et série RR). C'est l'objet de la méthode que nous proposons : les HSMM permettent l'analyse temps réel des dynamiques d'informations multimodales. La méthode proposée s'appuiera donc sur les HSMM pour exploiter la combinaison des informations provenant à la fois de l'ECG et de la série RR. La suite de ce chapitre rappelle les grands principes des HSMM et présente dans un deuxième temps notre proposition.

3.3 Introduction aux HSMM

Les modèles de Markov offrent une grande souplesse et polyvalence pour les séries d'observations univariées et multivariées à valeurs discrètes, continues ou mixtes.

Le but de cette section est de rappeler les principes de base (formulation des problèmes, algorithmes de traitement) des modèles de Markov (MM) cachés

(HMM) et semi-Markoviens cachés (HSMM).

3.3.1 Notations

Pour la suite de ce chapitre, nous utiliserons les notations suivantes :

- M = nombre d'états dans le modèle.
- N = longueur de la séquence d'observations.
- n = indice temporel discret tel que $n \in \{1, \dots, N\}$.
- $S_{1:M} = \{s_1, \dots, s_M\}$ les états du processus de Markov.
- $Q_{1:N} = \{q_1, \dots, q_N\}$ la séquence des états.
- $O_{1:N} = \{o_1, \dots, o_N\}$ la séquence d'observations de taille N .
- $A = [a_{ij}]$ matrice de transition (a_{ij} = la probabilité de transition de l'état s_i vers s_j avec $i, j \in \{1, \dots, M\}$).
- $B = \{b_j(o_n) = P(o_n | q_n = s_j)\}$ pour $j = [1, \dots, M]$ ensemble des probabilités d'observation (probabilité d'observer o_n au sein de l'état s_j).
- $\Pi = [\pi_1, \dots, \pi_M]$ vecteur des probabilités initiales des états.
- P = ensemble des probabilités caractérisant les durées de séjour ($p_i(d)$ représente la probabilité de durée de séjour dans l'état s_i).
- $\lambda_{HMM} = \{A, B, \pi\}$ ensemble des paramètres du HMM.
- $\lambda_{HSMM} = \{A, B, \pi, P\}$ ensemble des paramètres du HSMM.

3.3.2 Modèle de Markov

Les modèles de Markov sont des automates probabilistes à états finis se déplaçant séquentiellement d'un état à l'autre. Un modèle stochastique observable est un processus aléatoire qui peut changer d'état s_i , pour $1 \leq i \leq M$ au hasard aux instants n . Le résultat observé est la suite des états dans lesquels il est passé. On peut aussi dire de ce processus qu'il émet des séquences d'états $Q_{1:N} = q_1, \dots, q_N$. Chaque séquence est émise avec une probabilité $P(Q_{1:N}) = P(q_1, \dots, q_N)$. Pour calculer $P(Q_{1:N})$, il faut utiliser la probabilité initiale $P(q_1)$ et les probabilités d'être dans un état s_i , connaissant l'évolution antérieure. Un processus sera dit Markovien lorsque l'information utile pour la prédiction de l'état futur est entièrement contenue dans l'état présent du processus et n'est pas dépendante des états antérieurs. Cela peut se traduire par :

$$\forall n, P(q_n = s_j | q_{n-1} = s_i, q_{n-2} = s_h \dots) = P(q_n = s_i | q_{n-1} = s_j)$$

pour $1 \leq j \leq M, 1 \leq h \leq M$.

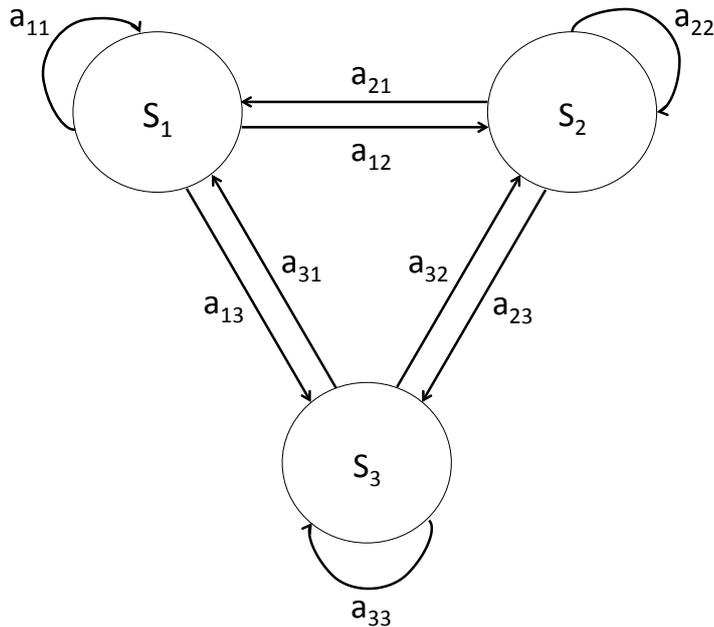


FIGURE 3.3: Schéma décrivant le fonctionnement de base d'une chaîne de Markov à 3 états.

La matrice de transition (Fig. 3.3) est définie telle que :

$$a_{ij} = P(q_n = s_j | q_{n-1} = s_i) \geq 0 \quad \forall i, j$$

avec la contrainte de normalisation :

$$\forall i, \sum_{j=1}^M a_{ij} = 1$$

L'état initial est défini par Π , le vecteur de probabilité d'état initial (probabilité d'être dans l'état s_i au moment où $n = 1$) et satisfait à la propriété :

$$\sum_{i=1}^M \pi_i = 1.$$

3.3.3 Modèle de Markov caché

Les modèles de Markov cachés n'observent pas directement la suite d'états S mais disposent d'une séquence d'observations $O_{1:N}$ à valeurs dans \mathbb{R}^d . Il est supposé que les observations sont recueillies à travers un canal sans mémoire, c'est-à-dire que conditionnellement aux états $S_{1:M}$, les observations sont mutuellement indépendantes, et que chaque observation o_n ne dépend que de l'état q_n au même instant. Cette propriété s'exprime de la façon suivante :

$$P[O_{1:N} | Q_{1:N}] = \prod_{k=1}^N P[o_n | q_n] \text{ pour tout } q_n \in S_{1:M} \text{ et } o_n \in \mathbb{R}^d.$$

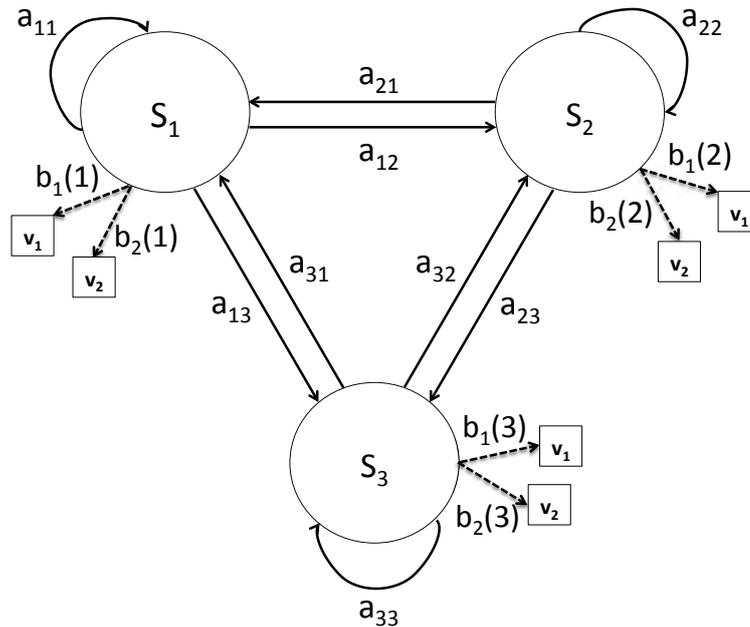


FIGURE 3.4: Schéma décrivant le fonctionnement de base d'un HMM à 3 états dans le cas discret avec un "dictionnaire" de 2 éléments (v_1 et v_2).

La probabilité d'observation $b_i(o_n)$ est définie telle que

$$b_i(o_n) = P(o_n | q_n = s_i)$$

Un HMM est donc d'abord caractérisé par une probabilité a_{ij} de passer d'un état i à j et par une probabilité $b_i(o_n)$ de générer l'observation o_n dans l'état s_i .

3.3.4 Modèle semi-Markovien caché

Un modèle semi-Markovien caché ou *Hidden Semi-Markov Model* (HSMM) est un modèle stochastique ayant la même structure qu'un HMM, sauf que le processus non observable est semi-Markovien et non Markovien. Contrairement aux HMM, la probabilité d'un changement de l'état caché dépend du temps écoulé depuis l'entrée dans l'état actuel et pas uniquement de la matrice de transition. La durée de séjour dans un état suit donc une loi géométrique dans le cas du HMM (les temps de séjour courts sont donc plus probables que les temps de séjour longs). Avec les HSMM, la durée de séjour est modélisée par une loi offrant ainsi plus de liberté (voir Fig. 3.5).

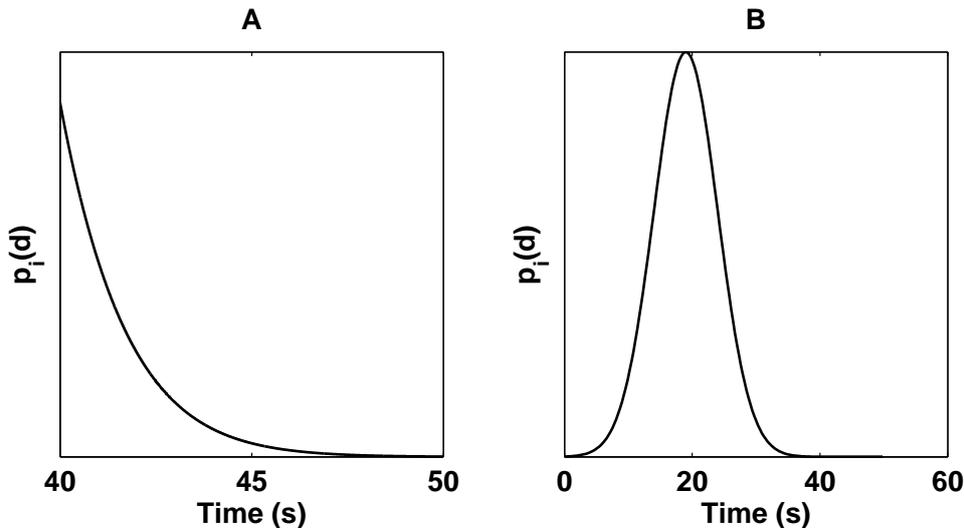


FIGURE 3.5: Représentation de la probabilité du temps de séjour dans un état. En (A), pour le cas du HMM, le temps de séjour suit une loi géométrique, ce qui n'est pas le cas pour le HSMM (illustré en B).

3.3.5 Utilisation des HSMM

Il y a trois problèmes types que l'on peut chercher à résoudre avec les HMM et HSMM, nous les résumons ci-dessous.

3.3.5.1 L'évaluation

Étant donné une séquence d'observations $O_{1:N}$ et un HSMM de paramètres λ , l'objectif est de calculer $L(\lambda; O_{1:N}) = \log P(O_{1:N}|\lambda)$, c'est-à-dire la log-vraisemblance que $O_{1:N}$ soit générée par $HSMM(\lambda)$. Pour cela, l'algorithme forward-backward est généralement utilisé.

3.3.5.2 L'apprentissage

Dans cette phase d'entraînement, on cherche à estimer l'ensemble des paramètres λ d'un HSMM en utilisant un corpus d'observations d'apprentissage $\mathcal{O} = \{O_{1:N}^i\}$ avec $i \in \mathbb{N}^+$, composé de plusieurs séquences d'observations. Pour cela, on va maximiser la log-vraisemblance $L(\lambda; \mathcal{O})$ telle que :

$$\hat{\lambda}_{ML} = \underset{\lambda}{\operatorname{argmax}} L(\mathcal{O}|\lambda) \text{ avec } L(\mathcal{O}|\lambda) = \log P(\mathcal{O}|\lambda)$$

Il est possible d'utiliser la méthode de Baum-Welch ou encore l'algorithme d'entraînement de Viterbi pour effectuer cette maximisation. La méthode de Baum-Welch prend en compte l'ensemble des chemins (successions d'états) pour maximiser la log-vraisemblance (via l'algorithme forward-backward),

l'algorithme de Viterbi n'utilise que le chemin optimal, le résultat final peut donc être biaisé pour cette seconde méthode. En revanche, celle-ci est moins sensible aux problèmes numériques [25].

3.3.5.3 Inférence

Déterminer la séquence d'états $Q_{1:N}$ qui explique le mieux une séquence d'observations $O_{1:N}$. Viterbi est classiquement utilisé pour résoudre ce problème.

$$\hat{Q}_{ML} = \underset{Q_{1:N}}{\operatorname{argmax}} P(Q_{1:N}|O_{1:N}, \lambda)$$

3.4 Recherche de segments stables par HSMM

La méthode proposée, que l'on appellera segmenteur d'intervalles fiables par HSMM (DF_{HSMM}), estime la fiabilité de chaque détection du MFPD en couplant les informations fournies par celui-ci à deux modèles HSMM. Son fonctionnement est décrit dans les sections ci-dessous. Par rapport aux méthodes présentées en 3.2, la méthode proposée se positionne de façon originale puisqu'elle vise à utiliser des informations extraites à la fois depuis l'ECG et la série RR.

3.4.1 Présentation de l'algorithme de segmentation

En sortie du détecteur MFPD, on dispose des instants de détection du QRS et des probabilités a posteriori de chaque caractéristique (pente, amplitude, corrélation) pour chaque détection QRS. En s'appuyant sur l'utilisation de modèles de Markov cachés, on cherche à tester les deux hypothèses :

$$H_0 : \text{la période n'est pas fiable} \quad (3.1)$$

$$H_1 : \text{la période est fiable.} \quad (3.2)$$

La méthode proposée, décrite en Fig. 3.6, est composée de plusieurs étapes :

1. Création de la séquence d'observation $O_{1:N}^t$ à l'instant t : les probabilités a posteriori $P_i(\mathcal{H}_1|.)$ et les séries RR de chaque détection sont concaténées puis rééchantillonnées à 10 Hz dans une fenêtre de longueur $L=2.5$ s en utilisant une interpolation cubique pour former $O_{1:N}^t$.

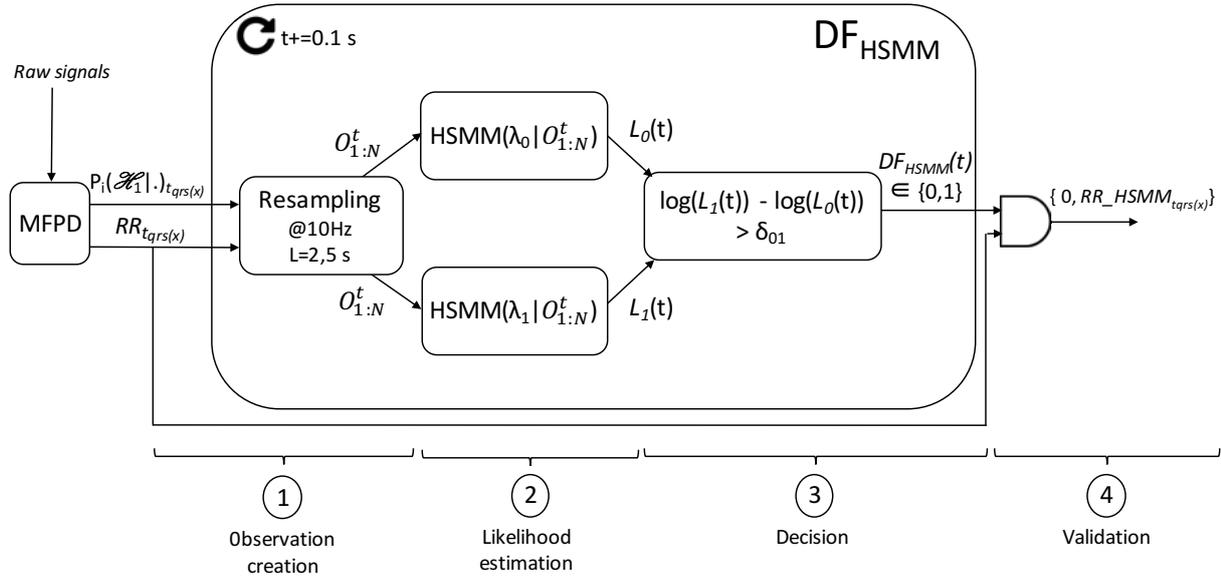


FIGURE 3.6: Schéma décrivant le fonctionnement temps réel de DF_{HSMM} , ainsi que la validation ou non des détections QRS (étape 4).

- Calcul des log-vraisemblances à l'instant t : chaque séquence d'observations $O_{1:N}^t$ est évaluée par deux modèles $HSMM(\lambda_0)$ et $HSMM(\lambda_1)$ représentant 2 dynamiques spécifiques. Le modèle $k=0$ caractérise la dynamique des périodes de détection non fiables, artefactées (présence de FP et FN dans les observations $O_{1:N}^t$ utilisées pour l'entraînement), le modèle $k=1$ caractérise les périodes de détection fiables (que des TP). On détermine les log-vraisemblances $L_0(t)$ et $L_1(t)$ que la séquence d'observations soit générée par $HSMM(\lambda_0 | O_{1:N}^t)$ et $HSMM(\lambda_1 | O_{1:N}^t)$.
- Décision à l'instant t : on détermine si la période est fiable ou non en comparant la différence des log-vraisemblances à un seuil δ_{01} :

$$\log(L_1(t)) - \log(L_0(t)) \underset{H_0}{\overset{H_1}{\geq}} \delta_{01}. \quad (3.3)$$

- Validation : DF_{HSMM} et le MFPD étant désynchronisés, la $x^{i\text{ème}}$ détection QRS fournie par le MFPD à un instant $t_{qrs}(x)$ est validée si $DF_{HSMM}(t) = 1$ avec le t le plus petit tel que $t > t_{qrs}(x)$. En résumé, une détection QRS est retenue ou non en fonction de la première décision de DF_{HSMM} qui succède l'instant de détection $t_{qrs}(x)$. Le délai pour la validation d'une détection est donc au maximum de 0.1 s (la période de mise à jour de DF_{HSMM}).

3.4.2 Phase d'entraînement

Comme toute méthode Markovienne, une phase d'entraînement est nécessaire pour estimer les paramètres du modèle λ . Elle impose de construire des séquences d'observations d'apprentissage et l'initialisation de paramètres.

3.4.2.1 Génération des séquences d'observations

De la même façon que pour l'évaluation, on crée des séquences d'observations de taille $L = 2.5$ s. Les détections QRS incluses dans chaque séquence sont comparées aux annotations fournies afin de déterminer si des TP, FP ou FN sont présents. Si les détections QRS correspondantes valident l'hypothèse H_0 (données non fiables, présence de FN ou FP), la séquence d'observation (après rééchantillonnage à 10 Hz) est ajoutée dans la base d'apprentissage de $HSMM(\lambda_0)$. Si non (hypothèse H_1), cette séquence alimente l'apprentissage de $HSMM(\lambda_1)$.

3.4.2.2 Méthode d'initialisation des paramètres

Les modèles utilisés sont composés de 3 états, tous connectés (même organisation que le HMM représenté en Fig. 3.4). Le nombre d'états a été fixé expérimentalement. À terme, il est prévu d'utiliser le critère BIC. L'avantage de cette méthode est qu'elle ne nécessite pas de connaissance *a priori* et favorise les modèles plus simples par rapport aux modèles plus complexes [26] [25].

L'apprentissage d'un HSMM est très sensible à son initialisation, car les résultats obtenus par les algorithmes de type EM sont très dépendants du choix des valeurs initiales [25]. La méthode utilisée dans ce travail a été proposée par [27], elle suggère d'initialiser les paramètres d'un HSMM via un HMM précédemment initialisé. Son principe peut être résumé de la manière suivante :

1. Partitionnement des observations d'entraînement par l'algorithme *k-means* afin d'initialiser un modèle de mélanges de gaussiennes.
2. Estimation des centres ($\tilde{\mu}$) et covariances ($\tilde{\Sigma}$) du modèle de mélanges de gaussiennes par algorithme d'espérance-maximisation EM.
3. Estimation de l'ensemble des paramètres λ_{HMM} en utilisant les valeurs $\tilde{\mu}$ et $\tilde{\Sigma}$ comme centres et covariances initiaux pour les distributions d'observation de chaque état du HMM.
4. Les chemins les plus optimaux (déterminés sur les séquences d'observations par maximum de vraisemblance) et le temps passé dans chaque état du HMM sont utilisés pour l'initialisation des moyennes et variances des probabilités de temps de séjour des états du HSMM.

5. Estimation de l'ensemble des paramètres λ_{HSMM} par l'algorithme de Viterbi.

3.4.3 Méthodes d'évaluation

L'objectif est de comparer notre approche à deux méthodes reportées dans la littérature. Parmi les 14 méthodes testées dans [22], le kurtosis est celle qui obtient les meilleures performances (corrélation de $0.97(\pm 0.0)$ avec la PPV, de $0.95(\pm 0.03)$ avec le SNR). La méthode, qui sera appelée DF_{Kurt} , est basée sur l'analyse des moments statistiques de l'ECG (voir §3.2.2) et est définie telle que :

$$DF_{Kurt} \underset{H_1}{\overset{H_0}{\geq}} \delta_{Kurt} \quad (3.4)$$

où δ_{Kurt} est un seuil prédéfini et $Kurt(t)$ est calculé sur un intervalle de longueur $L=10$ s et est défini tel que :

$$Kurt(t) = \frac{\frac{1}{L} \sum_{t-L/2}^{t+L/2} (\text{ECG}(t) - \overline{\text{ECG}}_{(t-L/2:t+L/2)})^4}{\text{Var} [\text{ECG}_{(t-L/2:t+L/2)}]^2}. \quad (3.5)$$

De plus, le détecteur DF_{HSMM} a été comparé à DF_{Mb} , une méthode basée sur le calcul de la mobilité (Mb) de l'ECG telle que :

$$DF_{Mb} \underset{H_1}{\overset{H_0}{\geq}} \delta_{Mb} \quad (3.6)$$

où δ_{Mb} est un seuil prédéfini et $Mb(t)$ est calculée sur un intervalle de longueur $L=15$ s et est définie telle que :

$$Mb(t) = \frac{\text{Var} \left[\frac{d\text{ECG}_{(t-L/2:t+L/2)}}{dt} \right]}{\text{Var} [\text{ECG}_{(t-L/2:t+L/2)}]}. \quad (3.7)$$

Pour Eq. 3.4 et Eq. 3.7, les deux configurations de signe d'inégalité ont été testées et nous avons choisi celle qui offre les meilleures performances.

Une détection QRS est retenue ou non en fonction de la première décision de DF_{Kurt} (ou DF_{Mb}) qui succède à l'instant de détection, avec une période de mise à jour de 0.1 s. La sensibilité, la PPV et le C_{err} seront calculés en fonction des résultats RR_{HSMM} , RR_{Kurt} et RR_{Mb} (voir Fig. 3.7) qui seront comparés aux annotations des cliniciens.

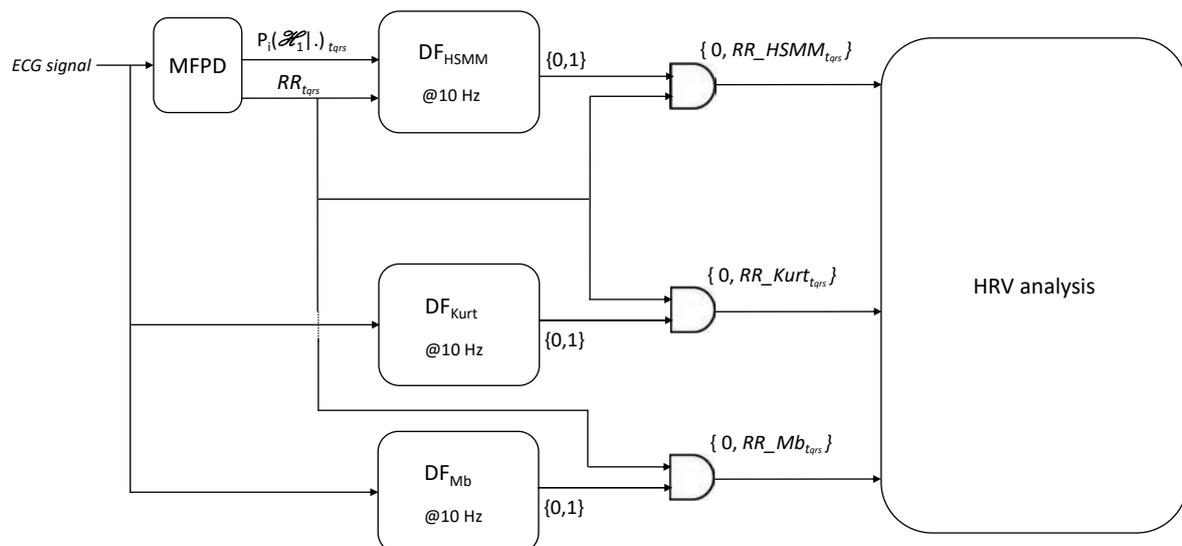


FIGURE 3.7: Schéma explicitant le contexte d'insertion de DF_{HSM} , DF_{Kurt} et DF_{Mb} dans une chaîne de traitement classique de VFC (ou Heart Rate Variability (HRV)). Les variables $RR_{HSM_{t_{QRS}}}$, $RR_{Kurt_{t_{QRS}}}$ et $RR_{Mb_{t_{QRS}}}$ correspondent aux détections retenues respectivement par DF_{HSM} , DF_{Kurt} et DF_{Mb} .

3.4.4 Bases de données

Trois bases de données ont été utilisées, une pour l'entraînement et deux pour les tests :

- La base d'entraînement est composée de 18 signaux ECG tirés au hasard parmi les 864 de la base générée (soit $\approx 2\%$) à partir de la "MIT Noise stress Database" et "MIT Arrhythmia Database" décrite en 2.3.6.1.
- La base de test 1 reprend la totalité de la base générée à partir de la "MIT Noise stress Database" et "MIT Arrhythmia Database".
- La base de test 2 regroupe 54 signaux ECG réels enregistrés durant un test d'effort, elle est décrite en 2.3.6.1.

On jugera qu'une méthode est supérieure à une autre en comparant la sensibilité, le PPV et le C_{err} pour un pourcentage de détections retenues (hypothèse H_1) égal.

3.5 Résultats

3.5.1 Illustration du fonctionnement

La figure 3.8 illustre le fonctionnement de DF_{HSMM} . Sur le panneau A, on observe le signal ECG accompagné des ondes QRS détectées sur celui-ci. On peut noter la présence de FP lorsque le signal devient bruité. Les détections du MFPD sont représentées et classées comme TP ou FP grâce aux annotations fournies pour cette base [28]. Sur le panneau B sont représentées les variations des log-vraisemblances $\log(L_0)$ et $\log(L_1)$ de $HSMM(\lambda_0)$ et $HSMM(\lambda_1)$. Le panneau C représente les variations de la différence des log-vraisemblances $\log(L_1) - \log(L_0)$, ainsi que le seuil δ_{01} fixé à -1000 pour cet exemple.

Comme attendu, l'apparition de bruit fait diminuer la valeur de $\log(L_1)$ alors que $\log(L_0)$ croît. Les détections situées à droite du trait vertical ($\log(L_1) - \log(L_0) < \delta_{01}$) seront rejetées par DF_{HSMM} . Enfin, sur le panneau D, on peut voir le même signal ECG que sur le panneau A avec les détections QRS validées par DF_{HSMM} : on observe que les FP (en concordance avec les annotations) ont bien été jugés comme non fiables et qu'aucun TP n'est exclu. L'examen montre que la différence des log-vraisemblances présentée sur le panneau C, permet bien d'apprécier la fiabilité des détections.

Les séquences d'observations alimentant DF_{HSMM} aux instants A et B de Fig. 3.8 (lignes de pointillés verticales) sont représentées en Fig. 3.9. Les instants A et B correspondent aux moments auxquels les détections D_A et D_B ont été classifiées par DF_{HSMM} . On observe que la dynamique des probabilités a posteriori de $P_c(\mathcal{H}_1|.)$ est plus stable et proche de 1 à l'instant A qu'à l'instant B, la dynamique de la série RR est elle aussi plus instable en B. Cela se traduit par une différence des log-vraisemblances $\log(L_1) - \log(L_0)$ plus élevée à l'instant A qu'à l'instant B (voir panneau C de Fig. 3.8). On note qu'uniquement une seule des probabilités a posteriori est instable ici, celle caractérisant l'indicateur de corrélation $P_c(\mathcal{H}_1|.)$. $P_s(\mathcal{H}_1|.)$ et $P_a(\mathcal{H}_1|.)$ sont stables. Ce cas de figure est attendu, les candidats ayant plusieurs probabilités faibles sont d'office rejetés par le MFPD (pas QRS), donc non utilisés par DF_{HSMM} . En revanche, il est important de noter que pour d'autres cas de figure, ce n'est pas $P_c(\mathcal{H}_1|.)$ qui est instable, mais $P_s(\mathcal{H}_1|.)$ ou $P_a(\mathcal{H}_1|.)$, et aussi que plusieurs probabilités a posteriori peuvent être instables conjointement, mais alors uniquement très faiblement.

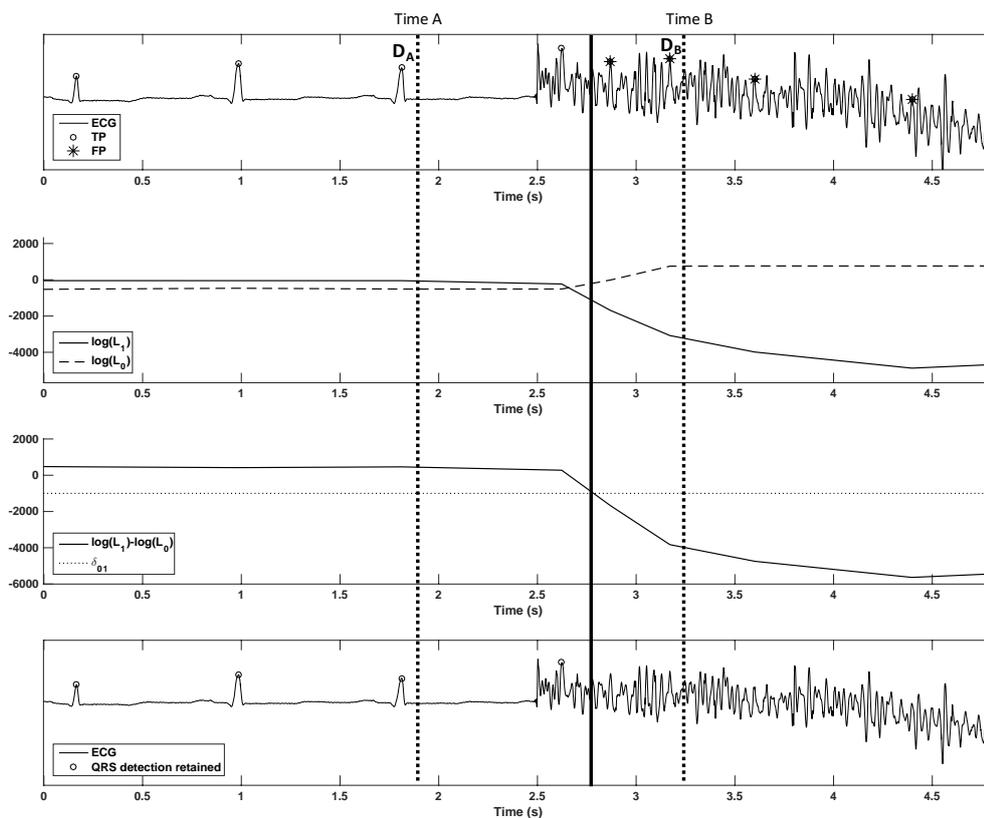


FIGURE 3.8: Schéma illustrant le fonctionnement de DF_{HSMM} sur le signal 100 de la base MIT Arrhythmia avec ajout de bruit d'électrodes ($SNR=0$ dB). Temps A et Temps B correspondent aux instants t auxquels les détections D_A et D_B ont été classifiées par DF_{HSMM} .

3.5.2 Évaluation sur la base de test 1

La Fig. 3.10 présente l'évolution de la performance des trois méthodes concurrentes en fonction du pourcentage de détections retenues. On observe que, quel que soit le pourcentage de détections retenues, DF_{HSMM} obtient de meilleures performances que DF_{Kurt} et DF_{Mb} , l'aire sous la courbe du critère d'erreur est respectivement diminuée de 21.37 % et 54.57 %. Pour DF_{HSMM} et DF_{Kurt} , l'évolution de la performance est "logique", la sensibilité et la PPV diminuent avec l'augmentation du pourcentage de détections retenues (plus le nombre de détections retenues augmente, moins celles-ci sont fiables). À 100%, les performances obtenues sont logiquement égales (DF_{HSMM} , DF_{Kurt} et DF_{Mb} sont désactivés, pas d'influence sur la performance). À 35%, on obtient un taux d'erreur de détection du QRS 14.89 fois plus faible avec DF_{HSMM} , en comparaison avec les performances brutes du MFPD (DF_{HSMM} désactivé).

En revanche, on n'observe pas le même comportement pour DF_{Mb} , la courbe d'erreur indique que la performance augmente très peu en même temps

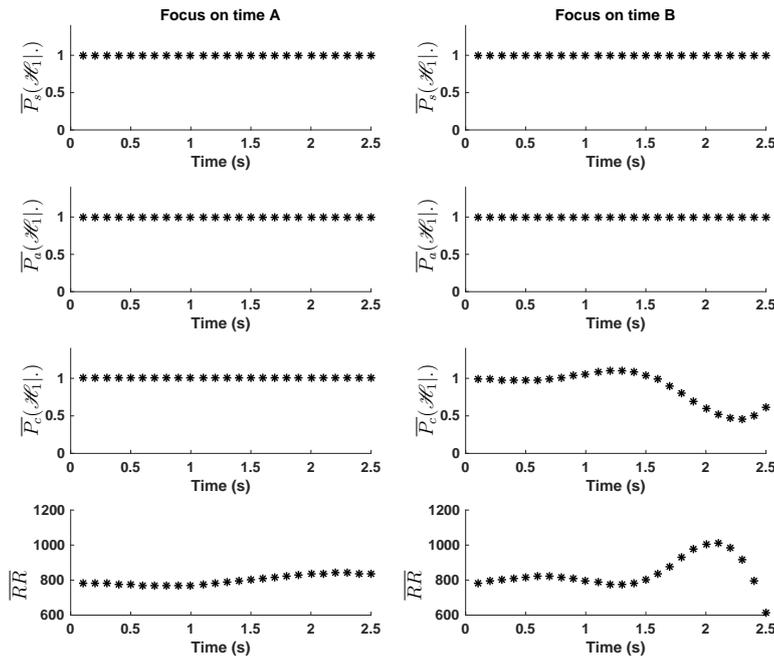


FIGURE 3.9: Illustration des séquences d'observations $O_{1:N}^A$ et $O_{1:N}^B$ fournies en entrée de DF_{HSM} aux instants A (à gauche) et B (à droite) représentés en Fig. 3.8. À l'instant B, l'indicateur de corrélation et la série RR sont moins stables qu'à l'instant A.

que le pourcentage de détections retenues diminue, ce qui est n'est pas le comportement attendu. DF_{Mb} n'est donc pas pertinent pour discriminer les périodes incluant les détections de QRS fiables, cet indicateur simple ne suffit donc pas à résoudre ce problème de segmentation.

Un zoom sur les performances de DF_{HSM} , DF_{Kurt} et DF_{Mb} , en fonction des types et niveaux de bruit, pour un pourcentage de détections retenues de 35 % (représenté par les cadres rectangulaires dans Fig. 3.10) est donné en Fig. 3.11. On peut observer que pour DF_{HSM} , l'erreur de détection est presque stable, quel que soit le type ou le niveau de bruit. La base de données utilisée a été générée en ajoutant différents types de bruits sur des périodes spécifiques, la stabilité des performances prouve que notre méthode détecte avec fiabilité, indépendamment du type ou du niveau de bruit, ces périodes spécifiques bruitées. C'est moins le cas pour DF_{HSM} , et pas du tout le cas pour DF_{Mb} dont les performances se détériorent fortement avec la diminution du SNR.

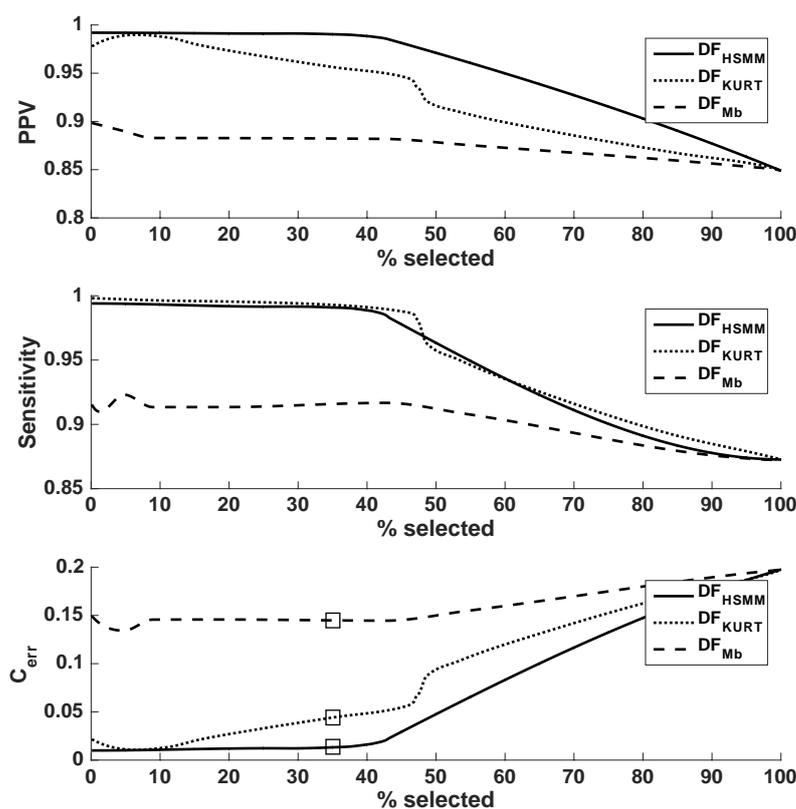


FIGURE 3.10: Comparaison des performances de DF_{HSMM} , DF_{Kurt} et DF_{Mb} sur la base de test 1, avec en abscisse le pourcentage de détections retenues et le critère d'erreur en ordonnée. Un zoom sur les performances de DF_{HSMM} , DF_{Kurt} et DF_{Mb} (fonction du type et niveau de bruit) pour 35 % de détections retenues (indiqué par les cadres) est donné en Fig. 3.11.

3.5.3 Évaluation sur la base de test 2

L'objectif de ce deuxième test est de valider les résultats obtenus sur une base de données indépendante (matériel et contexte différents) composée de signaux ECG bruités. Sur la figure 3.12, on observe que, à pourcentage de détections retenues égal, le critère d'erreur obtenu par DF_{HSMM} (calculé à partir de l'aire sous la courbe) est très largement inférieur à celui de DF_{Kurt} (-58.99%) et DF_{Mb} (-74.98%). De plus, on observe encore que DF_{HSMM} décroît fortement avec le pourcentage de détections retenues, ce qui n'est pas le cas de DF_{Mb} , prouvant que la seconde méthode est ici aussi non pertinente pour segmenter les périodes fiables. On note aussi que DF_{Kurt} est moins efficace sur cette base de données. Enfin, à 35% de détections retenues, DF_{HSMM} permet encore d'obtenir un taux d'erreur de détection fortement diminué (divisé par 8.07) en comparaison avec les performances obtenues lorsque DF_{HSMM} est désactivé. En résumé, les résultats sont cohérents par rapport à ceux obtenus sur la base de test 1. On note tout de même que la différence de performances

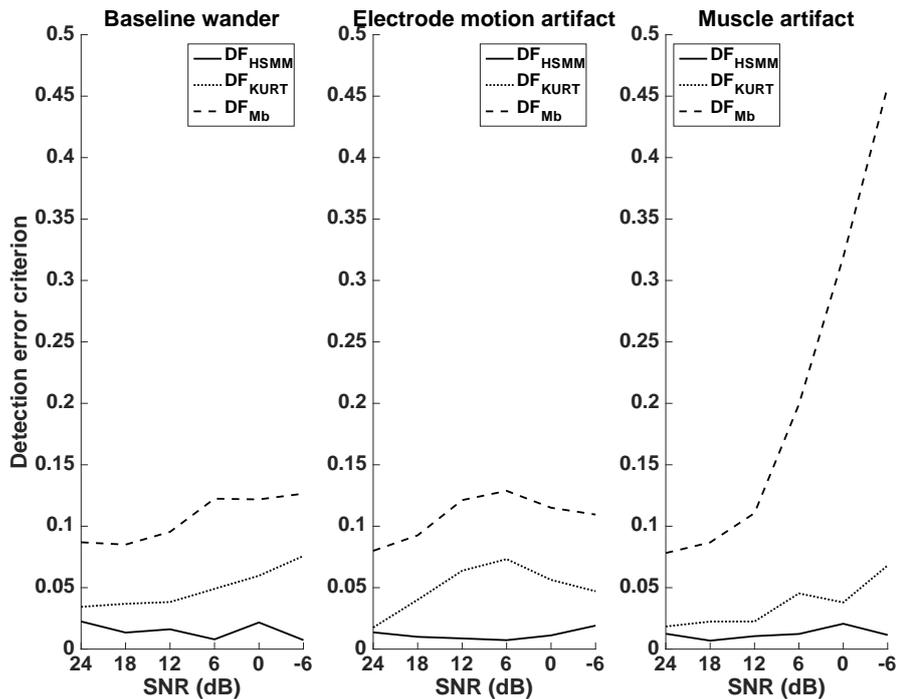


FIGURE 3.11: Comparaison des performances de DF_{HSMM} , DF_{Kurt} et DF_{Mb} sur la base de test 1, en fonction des types de bruits et différents niveaux de SNR pour un pourcentage de détections retenues de 35% (voir Fig. 3.10).

entre DF_{HSMM} d'un côté, et DF_{Kurt}/DF_{Mb} de l'autre, augmente.

3.6 Conclusion

L'un des problèmes qui se pose souvent en analyse de la variabilité cardiaque est la présence d'événements transitoires conduisant à des erreurs de détection des ondes R. Dans ce chapitre, on propose une nouvelle méthode permettant de segmenter les périodes au sein desquelles les détections d'ondes R sont les plus fiables, permettant de robustifier encore les performances du MFPD. Il importe ici de préciser que notre démarche s'inscrit dans une perspective d'analyse temps réel sur de très longues durées (plusieurs jours de monitoring) où toute intervention manuelle n'est pas envisageable. L'objectif est d'extraire quelques segments courts à divers moments de la journée et de réaliser les analyses de VFC sur ceux-ci.

L'intégration de HSMM au sein de la méthode permet :

1. L'utilisation conjuguée d'informations multimodales caractérisant l'ECG

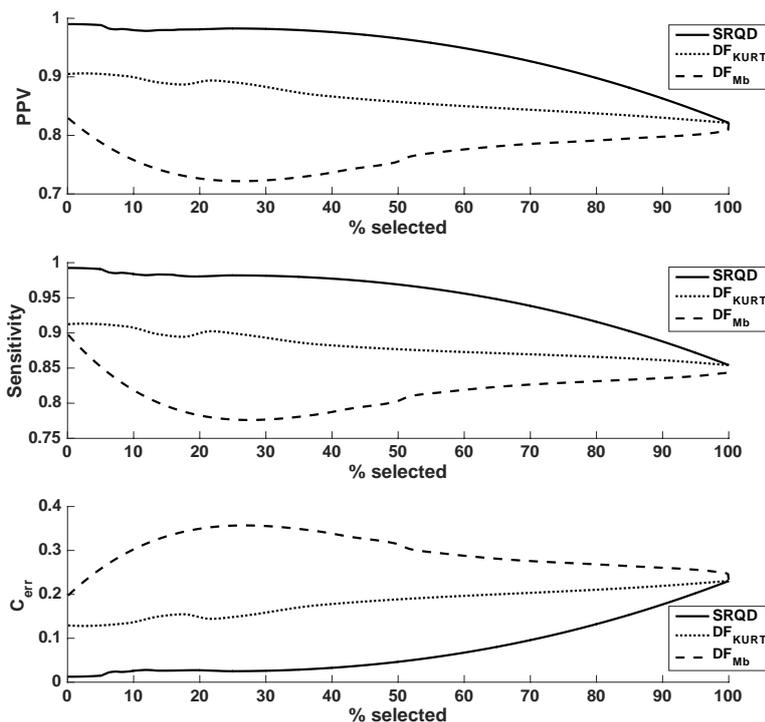


FIGURE 3.12: Comparaison des performances de DF_{HSMM} , DF_{Kurt} et DF_{Mb} sur la base de test 2, avec en abscisse le pourcentage de détections retenues et le critère d'erreur en ordonnée.

et la série RR.

2. L'analyse de la dynamique des probabilités fournies par le MFPD (pas uniquement à un instant donné comme le MFPD).

Grâce à ces propriétés, la méthode proposée permet la segmentation de détections QRS très fiables en retenant plus de 35% des détections d'origine, le critère d'erreur est ainsi divisé par 14.89 sur la base de test 1 et par 8.07 sur la base de test 2. Bien que ce pourcentage soit très lié aux bases de test utilisées, il permet tout de même de donner une idée des performances attendues sur des signaux aussi bruités que ceux utilisés ici. De plus, sa performance est peu impactée par le type et le niveau de bruit, permettant d'envisager une utilisation dans tous types de contexte.

En comparaison avec deux autres méthodes de la littérature, notre approche DF_{HSMM} obtient de meilleurs résultats sur deux bases de données, quel que soit le pourcentage de détections retenues ainsi que peu importe le type et le niveau de bruit. Le critère d'erreur est diminué de 21.37% et 58.99% (sur base de test 1 et 2) en comparaison avec la méthode basée sur le kurtosis, et de

54.57% et 74.98 % par rapport à la méthode basée sur la mobilité. La durée minimale des segments fiables recherchés pourra être spécifiée plus précisément en ajustant le seuil, ou en allongeant la durée des observations $O_{1:N}$ fournies en entrée.

Bibliographie

- [1] M. N. Cheung, “Detection of and recovery from errors in cardiac interbeat intervals,” Psychophysiology, vol. 18, no. 3, pp. 341–346, 1981.
- [2] M. Malik, T. Farrell, T. Cripps, and A. J. Camm, “Heart rate variability in relation to prognosis after myocardial infarction : Selection of optimal processing techniques,” European Heart Journal, vol. 10, no. 12, pp. 1060–1074, 1989.
- [3] G. G. Berntson, K. S. Quigley, J. F. Jang, and S. T. Boysen, “An approach to artifact identification : Application to heart period data,” Psychophysiology, vol. 27, no. 5, pp. 586–598, 1990.
- [4] T. R. Cripps, M. Malik, T. G. Farrell, and A. J. Camm, “Prognostic value of reduced heart rate variability after myocardial infarction : clinical evaluation of a new analysis method.,” Heart, vol. 65, no. 1, pp. 14–19, 1991.
- [5] D. Sapoznikov, M. H. Luria, Y. Mahler, and M. S. Gotsman, “Computer processing of artifact and arrhythmias in heart rate variability analysis,” Computer Methods and Programs in Biomedicine, vol. 39, no. 1, pp. 75 – 84, 1992.
- [6] P. Laguna, R. Jané, S. Olmos, N. V. Thakor, H. Rix, and P. Caminal, “Adaptive estimation of qrs complex wave features of ecg signal by the hermite model,” Medical and Biological Engineering and Computing, vol. 34, pp. 58–68, Jan 1996.
- [7] M. A. Peltola, “Role of editing of r–r intervals in the analysis of heart rate variability,” Frontiers in Physiology, vol. 3, p. 148, 2012.
- [8] P. Albrecht and R. J. Cohen, “Estimation of heart rate power spectrum bands from real-world data : dealing with ectopic beats and noisy data,” in Proceedings. Computers in Cardiology 1988, pp. 311–314, Sep 1988.

- [9] N. Lippman, K. M. Stein, and B. B. Lerman, "Nonlinear predictive interpolation. a new method for the correction of ectopic beats for heart rate variability analysis.," J Electrocardiol, vol. 26 Suppl, pp. 14–19, 1993.
- [10] J. N. Rottman, R. C. Steinman, P. Albrecht, J. T. J. Bigger, L. M. Rolnitzky, and J. L. Fleiss, "Efficient estimation of the heart period power spectrum suitable for physiologic or pharmacologic studies.," Am J Cardiol, vol. 66, pp. 1522–1524, Dec 1990.
- [11] J. McNames, T. Thong, and M. Aboy, "Impulse rejection filter for artifact removal in spectral analysis of biomedical signals.," Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc, vol. 1, pp. 145–148, 2004.
- [12] J. E. Mietus, "Time-domain measures : From variance to pnnx." Boston : Beth Israel Deaconess Medical Center, Harvard Medical School, 2006.
- [13] R. Thuraisingham, "Preprocessing rr interval time series for heart rate variability analysis and estimates of standard deviation of rr intervals," Computer Methods and Programs in Biomedicine, vol. 83, no. 1, pp. 78 – 82, 2006.
- [14] M. Y. Lee and S. N. Yu, "Improving discriminability in heart rate variability analysis using simple artifact and trend removal preprocessors," in 2010 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology, pp. 4574–4577, Aug 2010.
- [15] C. L. Birkett, M. G. Kienzle, and G. A. Myers, "Interpolation over ectopic beats increases low frequency power in heart rate variability spectra," in [1991] Proceedings Computers in Cardiology, pp. 257–259, Sep 1991.
- [16] N. Lippman, K. M. Stein, and B. B. Lerman, "Comparison of methods for removal of ectopy in measurement of heart rate variability," American Journal of Physiology - Heart and Circulatory Physiology, vol. 267, no. 1, pp. H411–H418, 1994.
- [17] M. A. Salo, H. V. Huikuri, and T. Seppanen, "Ectopic beats in heart rate variability analysis : Effects of editing on time and frequency domain measures," Annals of Noninvasive Electrocardiology, vol. 6, no. 1, pp. 5–17, 2001.
- [18] J. R. Moorman, D. E. Lake, and M. P. Griffin, "Heart rate characteristics monitoring for neonatal sepsis," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 53, pp. 126–132, Jan 2006.

- [19] T. H. Tarkiainen, T. A. Kuusela, K. U. O. Tahvanainen, J. E. K. Hartikainen, P. Tiittanen, K. L. Timonen, and E. J. Vanninen, "Comparison of methods for editing of ectopic beats in measurements of short-term non-linear heart rate dynamics," Clinical Physiology and Functional Imaging, vol. 27, no. 2, pp. 126–133, 2007.
- [20] T. F. o. t. E. S. o. C. t. N. A. S. o. P. Electrophysiology, "Heart rate variability," Circulation, vol. 93, no. 5, pp. 1043–1065, 1996.
- [21] J. Mateo and P. Laguna, "Analysis of heart rate variability in the presence of ectopic beats using the heart timing signal," IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 50, no. 3, pp. 334–343, 2003.
- [22] B. A. S. del Rio, T. Lopetegi, and I. Romero, "Assessment of different methods to estimate electrocardiogram signal quality," in 2011 Computing in Cardiology, pp. 609–612, Sept 2011.
- [23] J. Thireau, B. L. Zhang, D. Poisson, and D. Babuty, "Heart rate variability in mice : a theoretical and practical guide," Experimental Physiology, pp. 83–94, 2007.
- [24] A. E. Aubert, D. Ramaekers, F. Beckers, R. Breem, C. Deneff, F. V. de Werf, and H. Ector, "The analysis of heart rate variability in unrestrained rats. validation of method and results," Computer Methods and Programs in Biomedicine, vol. 60, no. 3, pp. 197 – 213, 1999.
- [25] M. Altuve, Multivariate detection of apnea-bradycardia episodes in pretem infants by hidden semi-Markov models. Traitement du signal et télécommunications, University of Rennes 1, 2011.
- [26] G. Schwarz, "Estimating the dimension of a model," The Annals of Statistics, vol. 6, pp. 461–464, Mar 1978.
- [27] J. Dumont, Fouille de dynamiques multivariées : application à des données temporelles en cardiologie. Signal processing, University of Rennes 1, 2008.
- [28] G. B. Moody and et al., "A noise stress test for arrhythmia detectors," Computers in Cardiology, vol. 11, pp. 381–384, 1984. Jan. .

Détection d'événements d'apnée-bradycardie chez le nouveau-né prématuré

4.1 Introduction

La respiration est instable chez le nouveau-né, encore plus chez le prématuré. Chez ces nourrissons, l'apnée est un phénomène fréquent qui peut être isolé, associé à l'hypoxémie ou à une combinaison d'hypoxémies et de bradycardies. Ces événements peuvent compromettre l'oxygénation cérébrale et la perfusion tissulaire, surtout lorsque l'hypoxémie est suivie d'une bradycardie [1]. L'impact à long terme de ces hypoxémies intermittentes au début de la vie postnatale reste à déterminer, mais les événements cardio-respiratoires ont tout de même été évoqués comme potentielle cause de risques de rétinopathie, d'altération de la croissance, de troubles respiratoires et de troubles neurologiques du développement [2][3][4]. Dans les unités de soins intensifs néonataux (USIN), les nourrissons prématurés font l'objet d'une surveillance continue au moyen d'enregistrements polygraphiques, afin de détecter les événements cardiorespiratoires combinés et d'amorcer des interventions rapides comme la stimulation manuelle, la ventilation par masque et parfois l'intubation. Les interventions des infirmiers et les décisions de traitement sont habituellement basées sur la saturation en oxygène et surtout sur les alarmes liées à la fréquence cardiaque [5]. La détection des apnées par l'analyse du signal d'impédance transthoracique reste peu fiable avec des taux de fausses alarmes de plus de 60% et une absence de détection dans plus de 25 % des apnées d'une durée de plus de 10 s [6, 7]. Les oxymètres de pouls souffrent également d'une absence de détection

dans 20 % des cas et de taux de fausses alarmes de plus de 50 %. Dans [8], la bradycardie a été associée à des apnées et des désaturations dans 83 % et 86 % des cas enregistrés avec un retard moyen (depuis le début de l'apnée) d'environ 5 s, sa détection revêt donc un grand intérêt. La détection des bradycardies basée sur les techniques de seuillage souffre encore d'une faible spécificité et de longs délais vis-à-vis du début de l'arrêt de la respiration [7][9][5][10]. Il ressort aussi de ces études que l'exposition des infirmiers à des alarmes ne menant à aucune action provoque une "fatigue d'alarme" et une augmentation du temps de réponse pouvant nuire aux soins et à la sécurité des patients. Enfin, la durée et l'amplitude des bradycardies dépendent au moins en partie du délai entre le début de la bradycardie et l'intervention (généralement de 30 à 60 secondes [7][11]), d'où l'intérêt d'utiliser des méthodes précoces. L'objectif de ce chapitre est donc de proposer des solutions pour à la fois diminuer le délai d'intervention et augmenter la fiabilité de la détection des bradycardies afin de réduire au maximum les conséquences potentielles de l'hypoxémie intermittente. Pour cela, nous allons comparer plusieurs détecteurs utilisant uniquement les données ECG de l'enfant afin de déterminer lequel est le plus fiable et précoce. Nos performances seront comparées aux alarmes générées par un dispositif de monitoring classiquement utilisé en service de néonatalogie (moniteur Philips IntelliVue présenté au chapitre 3). Un des objectifs secondaires sera de décrire les profils des bradycardies observées et de quantifier les taux d'interventions des infirmiers en fonction de la sévérité des bradycardies, l'objectif étant de cerner au mieux les contraintes et enjeux de la détection des bradycardies chez le grand prématuré (hygiène, fatigue liée aux fausses alarmes, etc.). La partie suivante décrira le matériel utilisé, l'évaluation clinique appliquée, les différents détecteurs testés ainsi que la méthodologie utilisée pour l'évaluation des performances. Les résultats cliniques, les performances de détection et une étude préliminaire sur la dynamique des bradycardies seront ensuite présentés. Enfin, les résultats seront discutés et les futurs axes de travail explicités au sein de la conclusion.

4.2 Méthode

4.2.1 Matériel

4.2.1.1 Acquisition des ECG en USIN

Un système électronique spécialisé, adapté à l'enregistrement et à la surveillance en temps réel, a été mis au point au sein de notre laboratoire pour les besoins de ce projet (acquisition des signaux ECG des prématurés et de l'activité des LED). Sa description détaillée est reportée en [12].

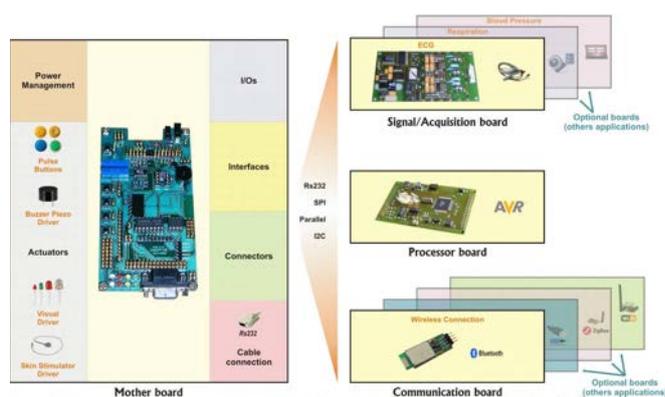


FIGURE 4.1: Principaux composants du système utilisé pour enregistrer les données ECG.

Brièvement, cet appareil intelligent se compose de quatre cartes électroniques interconnectées (Fig 4.1) :

1. Une "carte processeur" qui contient un microcontrôleur ATmega128, de la mémoire Flash, une horloge RTC, etc.
2. Une "carte d'acquisition" de l'ECG à 3 dérivations.
3. Une "carte de communication" permettant la communication entre les différents appareils et l'application maître (visualisation, enregistrement des signaux, etc.). Elle utilise le protocole Bluetooth via une carte fabricant d'équipement d'origine (FEO) spécifique.
4. Une "carte mère", conçue au sein de notre laboratoire, qui remplit les fonctions suivantes : i) l'interfaçage entre les différentes cartes utilisant les protocoles série ou parallèle, ii) la gestion des entrées/sorties des signaux analogiques et numériques additionnels et iii) la gestion de l'alimentation du dispositif (niveau de batterie, charge, etc.).

L'architecture modulaire de ce dispositif facilite l'intégration de nouvelles fonctionnalités par un simple changement de carte. Dans ce projet, cette modularité sera utilisée pour acquérir l'activité des LED s'allumant lors des alarmes des moniteurs Philips IntelliVue (voir 4.2.1.2).

4.2.1.2 Acquisition des alarmes

Comme nous l'avons déjà mentionné en §4.1, cette étude vise à comparer les performances de plusieurs détecteurs à celles d'un moniteur industriel. Pour cela, nous nous sommes intéressés à la capture de l'alarme délivrée par le moniteur Philips Intellivue. L'alarme rouge, qui signifie un danger hautement prioritaire pour les infirmiers (comme une menace potentiellement

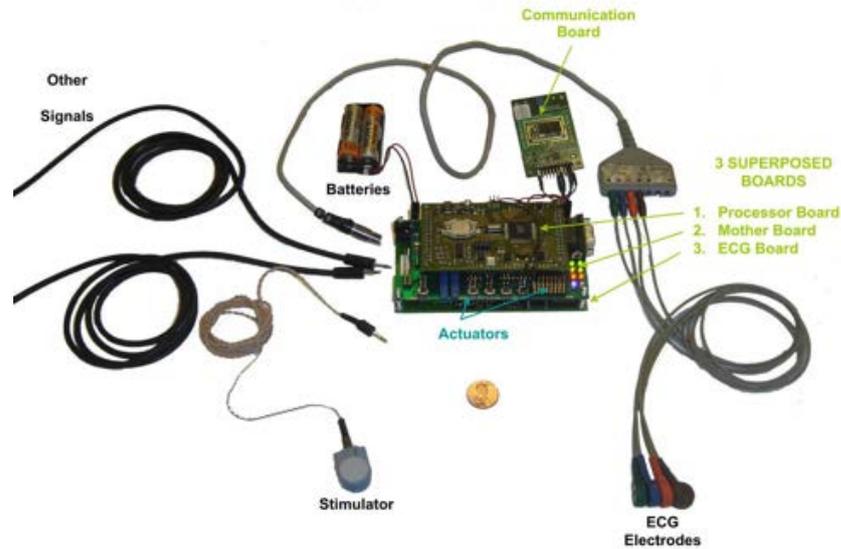


FIGURE 4.2: Photographie du prototype utilisé pour enregistrer les données ECG. Au centre, trois cartes principales interconnectées et superposées (carte processeur, carte mère et carte d'acquisition ECG). Le stimulateur n'est pas utilisé dans ce travail. Les "Autres signaux" correspondent ici à l'enregistrement des activités des LED via des photorésistances.

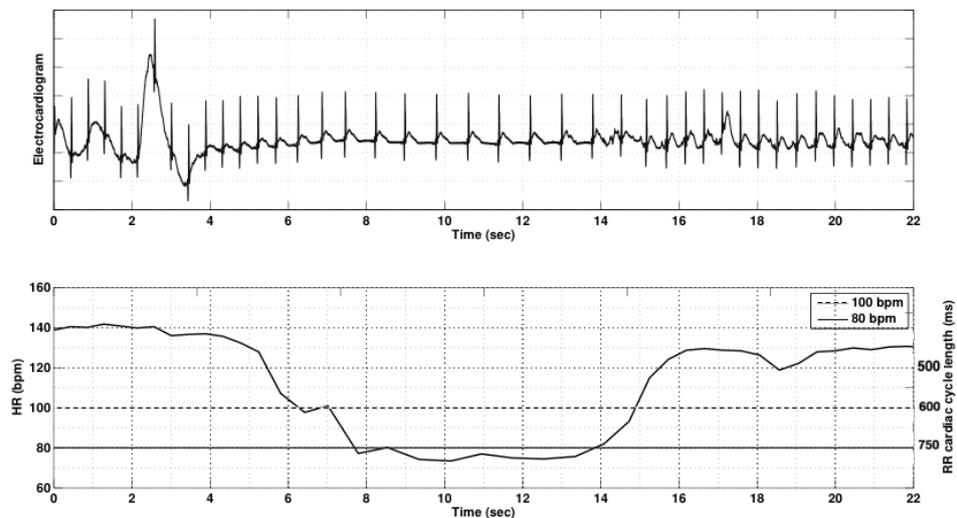


FIGURE 4.3: Représentation d'un événement d'apnée-bradycardie extrait de la base de test. La ligne de tirets et la ligne simple représentent les niveaux d'alarme classiques (100 et 80 battements par minute (bpm)) pour les bradycardies en USIN. Une fréquence cardiaque inférieure à 80 bpm représente un danger important pour le bébé prématuré.

mortelle) et les alarmes jaunes (priorité inférieure) sont enregistrées à l'aide de capteurs photorésistifs fixés sur les LED d'alarme du moniteur Philips IntelliVue évalué (voir Fig. 4.3). Pour s'assurer que les alarmes enregistrées soient bien dues à une bradycardie (et non à un autre phénomène comme une fibrillation, asystolie, etc.), un attaché de recherche clinique (ARC) était présent dans la chambre pour annoter chaque alarme (voir §4.2.2.3 pour plus de détails). En raison de l'hétérogénéité interhospitalière des versions logicielles des moniteurs Philips et des différents réglages paramétrables par le personnel soignant (différents selon les hôpitaux), nous avons décidé d'extraire à nouveau l'ensemble des alarmes sur un seul moniteur. Nous avons utilisé une version unique du logiciel Philips (F. 01.43) avec les réglages par défaut pour les enfants prématurés. De plus, uniquement les alarmes concernant les anomalies du rythme cardiaque ont été activées. Techniquement, nous avons utilisé deux modules National Instruments (PCI-6220 pour l'entrée analogique et PCI-6733 pour la sortie analogique), reliés au moniteur Philips par un bloc de connecteurs CB-68LP. Les signaux ECG, enregistrés précédemment, sont présentés à nouveau en entrée du moniteur, après une conversion pour obtenir une amplitude de signal similaire à celle d'un patient (c'est-à-dire quelques mV).

En parallèle, les capteurs photorésistifs ont enregistré l'activité des LED du moniteur (Fig. 4.4). En post-traitement, chaque activité de LED détectée a été vérifiée manuellement (événement de bradycardie ou non) en croisant l'instant de détection avec les annotations prises par l'ARC et la dynamique de la série RR à cet instant. Si l'alarme Philips semble être causée par un autre phénomène physiologique (comme une tachycardie ventriculaire arythmique ou une fibrillation), les alarmes sont exclues. Il est important de souligner ici que cette manière de procéder est avantageuse pour l'évaluation des performances de l'algorithme Philips.

4.2.2 Évaluation clinique

4.2.2.1 Critères de jugement

Les critères de jugement utilisés pour vérifier la validité de l'approche proposée sont fondés sur la significativité clinique de chaque apnée-bradycardie. Cependant, dans la pratique clinique, cette notion n'est pas encore bien définie. Les critères utilisés viseront donc à correspondre au maximum à la définition récente de l'apnée [13] : bradycardie < 100 battements par minute (bpm) > 5 s. Les critères de jugement secondaires sont les suivants : bradycardie < 80 bpm > 10 s et bradycardie jugée significative par les cliniciens experts (voir ci-dessous).

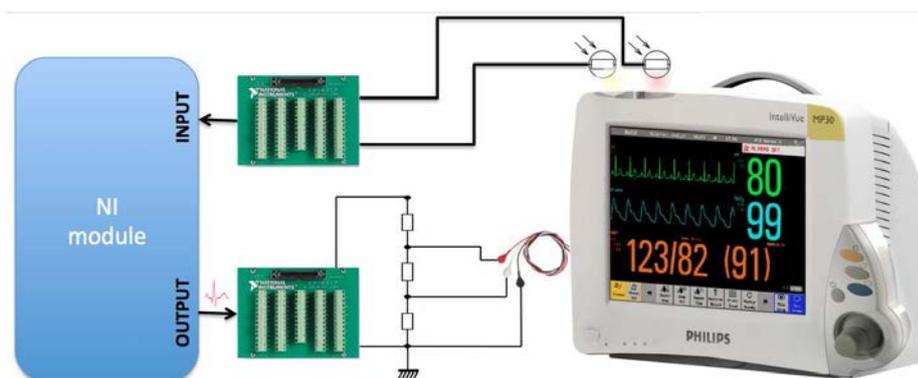


FIGURE 4.4: *Système utilisé pour enregistrer les alarmes des moniteurs Philips à partir des données enregistrées durant le protocole INTEM. En utilisant des modules d'entrée/sortie analogiques National Instrument, nous avons réémis les signaux ECG au moniteur et enregistré l'activité des LED du moniteur.*

4.2.2.2 Base d'entraînement

La plupart des détecteurs testés s'appuient sur un apprentissage préalable de divers paramètres (voir §4.2.5.1). Dans notre cas, cet apprentissage a été réalisé sur une base d'entraînement rétrospective contenant 116 bradycardies extraites de 148 ECG enregistrés sur 32 prématurés (âge post-menstruel de moins de 33 semaines et âge chronologique de plus de 72 heures) présentant des bradycardies inhabituelles. Ils ont été collectés au sein de l'USIN du centre hospitalier universitaire (CHU) de Rennes, dans le cadre d'un projet visant à étudier les modifications de la variabilité cardiaque associées à l'apnée. Les critères d'exclusion sont les suivants : bébés traités avec des antibiotiques, de la morphine, de la catécholamine, des sédatifs ou du Doxapram, une réponse inflammatoire continue ($CRP > 5\text{mg/l}$ avant l'enregistrement), une assistance respiratoire intratrachéale, une lésion intracérébrale et la malformation. Le consentement écrit des parents a été obtenu pour tous les patients inclus. Les détails relatifs à cette étude sont reportés dans [14].

4.2.2.3 Base de test

Cette étude prospective observationnelle et multicentrique a été approuvée par le Comité de protection des personnes (CPP Ouest II) et inscrite au registre des essais cliniques sous le numéro 2008-A00898-47. Le recrutement des patients provient des unités néonatales des CHU de Nantes, Rennes et Tours. Le consentement écrit des parents a été obtenu pour tous les patients inclus. Les patients admissibles sont les prématurés nés avant 33 semaines d'âge gestationnel (AG) avec un âge post-conceptionnel de moins de 36 semaines et présentant au moins 2 apnées-bradycardies significatives (apnée + diminution de la fréquence cardiaque de plus de 33% pendant au moins

10 s associées à une $SpO_2 < 80\%$ pendant au moins 4 s [8]). Les critères d'exclusion sont les suivants : âge postnatal de moins de 4 jours, ventilation mécanique, lésion intracérébrale (hémorragie intracrânienne, leucomalacie péri-ventriculaire ou lésion ischémique) et traitement par doxapram. En revanche, les traitements à la caféine et la ventilation nasale continue sous pression positive ne sont pas des critères d'exclusion. Les enregistrements ECG ont été acquis à 400 Hz pendant des périodes de 4 heures via le dispositif décrit en §4.2.1.1. Cette première acquisition a eu lieu le plus rapidement possible après l'inclusion dans l'étude. Une seconde acquisition a eu lieu une semaine plus tard durant une période de faible incidence d'apnées. Les enregistrements ont été réalisés dans des unités néonatales, le prématuré demeurant dans son environnement habituel tout en minimisant les stimulations externes et sans aucun changement dans les modalités d'intervention des infirmiers. Au cours de la période enregistrée, le nouveau-né a été observé par un ARC qui a annoté :

- Les alarmes (avec heure de début et fin).
- Les alarmes manquées par le détecteur Philips (avec heure de début et fin).
- Les informations supplémentaires sur ces alarmes (sévérité, pertinence).
- La désaturation en oxygène ou non.
- Les périodes d'artefacts, ainsi que leur cause (exemple : électrodes décollées).
- Les actions des infirmiers (lavage des mains, soins) ainsi que les délais d'intervention.

4.2.3 Méthodes de détection des bradycardies

4.2.3.1 Détection des complexes QRS

Pour détecter les bradycardies, il est nécessaire de calculer au préalable les séries RR depuis l'ECG du patient. Pour cela, nous avons utilisé le détecteur de QRS basé sur la méthode du MFPD décrit dans le chapitre 4.

4.2.4 Détecteurs testés

Cinq détecteurs de bradycardie ont été comparés aux alarmes des moniteurs Philips, ils sont décrits dans la section suivante. Ils vont de la méthode simple de type seuillage à des méthodes plus complexes basées sur la décision statistique et bayésienne.

4.2.4.1 Détection à seuils fixes

La méthode des seuils fixes (D_{SF}) compare chaque intervalle de temps RR avec un seuil fixe de U_0 (réglage à 600 ms pour les alarmes jaunes et 750 ms pour les alarmes rouges). Si les intervalles RR successifs sont supérieurs à U_0 pendant plus de 4 s, et si pendant cette période de 4 s, deux intervalles RR sont supérieurs à un second seuil U_1 (réglé à 640 ms pour les alarmes jaunes et 800 pour les alarmes rouges), une bradycardie est détectée. En résumé, ce détecteur consiste à décider d'une bradycardie à un instant t lorsque la condition suivante est satisfaite :

$$\Lambda_{SF} \geq \lambda_0 \text{ où : } \Lambda_{SF} = \sum_{k=r}^t RR(k) \quad (4.1)$$

$$\text{avec : } RR(k) > U_0 \text{ et } \exists k_1, k_2 \in [r, t] \mid RR(k_1) \wedge RR(k_2) > U_1.$$

$U_1 = 640$ ms pour les "alarmes jaunes" et $U_1 = 800$ ms pour les "alarmes rouges". Pour les deux types d'alarmes, $\lambda_0 = 4$ s et $U_0 = 600$ ms. r représente l'instant de début de la bradycardie et t l'instant où la bradycardie est détectée. Ce système de double seuil permet de diminuer le taux de fausses alarmes sans influencer sur le délai de détection.

4.2.4.2 Détection à seuils relatif et fixe

La méthode du seuil relatif (D_{SRF}) tient compte du fait que la fréquence cardiaque moyenne basale peut varier en fonction du patient, mais aussi au cours du temps. Ainsi, le seuil U_0 du détecteur précédent est adaptatif, il correspond à la valeur moyenne des intervalles RR calculée au cours des 20 dernières secondes. Comme pour la méthode précédente, un second seuil U_1 est utilisé (fixé à 640 ms pour les alarmes jaunes et 800 ms pour les alarmes rouges). Ainsi, la détection de bradycardies se produit à un instant t quand la condition suivante est remplie :

$$\Lambda_{SRF} \geq \lambda_0 \text{ où : } \Lambda_{SRF} = \sum_{k=r}^t RR(k) \quad (4.2)$$

$$\text{avec : } RR(k) > 1.33 * \overline{RR} \text{ et } \exists k_1, k_2 \in [r, t] \mid RR(k_1) \wedge RR(k_2) > U_1. \quad (4.3)$$

\overline{RR} est la valeur moyenne des intervalles RR calculée dans les 20 dernières secondes. Les paramètres de λ_0 , U_0 et U_1 sont les mêmes que pour le D_{SF} .

4.2.4.3 Détecteur par changements abrupts

La détection par changements abrupts (D_{AC}) est basée sur le test de Cum-Sum [15]. Ce détecteur a déjà été appliqué à la détection de bradycardies du

nouveau-né [16] en considérant l'événement de bradycardie comme un changement statistiquement significatif de l'intervalle RR moyen. Dans cette approche, l'intervalle RR est considéré comme une fonction constante, perturbée par un bruit $e(k)$ avec une moyenne nulle ($\mu = 0$) et une variance connue (σ^2). L'algorithme dépend d'un seuil et évalue un rapport de vraisemblance entre les hypothèses "aucun changement d'état de la fréquence cardiaque" et "diminution de la fréquence cardiaque".

Ainsi, d'après [16], deux hypothèses peuvent être définies afin de détecter des changements significatifs sur cette série :

$$H_0 : RR(k) = \overline{RR_0} + e(k) \text{ for } 0 \leq k \leq n \quad (4.4)$$

$$H_1 : RR(k) = \overline{RR_0} + e(k) \text{ for } 0 \leq k \leq r - 1 \quad (4.5)$$

$$RR(k) = \overline{RR_1} + e(k) \text{ for } r \leq k \leq n$$

où $\overline{RR_0}$ et $\overline{RR_1}$ sont respectivement les valeurs moyennes de $RR(k)$ avant et après le début de l'événement bradycardie. Afin de détecter ces événements, l'hypothèse H_1 doit être acceptée (l'augmentation de RR (k)) devant l'hypothèse \mathcal{H}_0 (pas de changement d'état du patient). Le rapport de vraisemblance associé aux deux hypothèses ($\mathcal{H}_0, \mathcal{H}_1$), en considérant les observations comme indépendantes les unes des autres, est défini comme suit :

$$g = \frac{\prod_{k=1}^{r-1} P_0(RR(k)) \prod_{k=r}^n P_1(RR(k))}{\prod_{k=1}^n P_0(RR(k))} = \frac{\prod_{k=r}^n P_1(RR(k))}{\prod_{k=r}^n P_0(RR(k))} \quad (4.6)$$

où r représente l'instant de changement abrupt (instant initial de la bradycardie). En utilisant le test de Kolmogorov-Smirnov [17], certains auteurs ont montré que l'hypothèse selon laquelle la variabilité de la fréquence cardiaque suit une loi normale ne peut être rejetée [18][19][20]. Par conséquent, on peut exprimer le ratio de vraisemblance tel que :

$$\Lambda_n(r) = \frac{\overline{RR_0} - \overline{RR_1}}{\sigma^2} \sum_{k=r}^n \left(RR(k) - \frac{\overline{RR_0} - \overline{RR_1}}{2} \right) \quad (4.7)$$

$$= \frac{1}{\sigma^2} S_r^n \left(RR(k) - \frac{\overline{RR_0} - \overline{RR_1}}{2} \right) \quad (4.8)$$

L'instant de survenance d'un événement de bradycardie r est déterminé en estimant le maximum du rapport de vraisemblance sous H_1 , c'est-à-dire :

$$\hat{r} = \arg \max_{1 \leq r \leq n} \left[\prod_{k=1}^{r-1} P_0(RR(k)) \prod_{k=r}^n P_1(RR(k)) \right] \quad (4.9)$$

$$= \arg \max_{1 \leq r \leq n} \left[S_r^n \left(RR(k), \frac{\overline{RR}_0 - \overline{RR}_1}{2} \right) \right] \quad (4.10)$$

et une bradycardie est détectée si :

$$\Lambda_n(\hat{r}_n) = \max_r \left[S_r^n \left(RR(k), \frac{\overline{RR}_0 - \overline{RR}_1}{2} \right) \right] \underset{H_0}{\overset{H_1}{\geq}} \lambda \quad (4.11)$$

où λ est le seuil de détection.

Les valeurs de \overline{RR}_0 et \overline{RR}_1 sont inconnues. On peut considérer \overline{RR}_0 comme la valeur moyenne de la série RR analysée sur une fenêtre temporelle, et \overline{RR}_1 comme une augmentation de cette valeur de base telle que $\overline{RR}_1 = \overline{RR}_0 + \nu$, où la valeur de ν est choisie empiriquement.

Pour une implémentation en temps réel, avec :

$$\Lambda_0(r) = 0 \quad (4.12)$$

$$\Lambda_n(r) = \sum_{k=r}^n \left(RR(k) - \overline{RR}_0 - \frac{\nu}{2} \right) \quad (4.13)$$

$$m_n(r) = \min_{1 \leq k \leq n} \Lambda_n(r) \quad (4.14)$$

une détection d'événement se produit lorsque les conditions suivantes sont remplies [16] :

$$\Lambda_n(r) - m_n(r) \geq \lambda \text{ et } r = \arg \min_{1 \leq k \leq n} (m_k) \quad (4.15)$$

Le comportement du rapport de vraisemblance $\Lambda_n(r)$ et les valeurs de ν et λ pour un événement typique de bradycardie sont illustrés dans la figure 4.5.

4.2.4.4 Méthode par fusion optimale

La méthode de fusion optimale (D_{FO}) est un nœud de fusion distribuée combinant les trois détecteurs présentés précédemment (D_{SF} , D_{SRF} , D_{AC}). Bien que partageant des informations redondantes, ces trois détecteurs de bradycardie sont basés sur des hypothèses différentes et peuvent donc être considérés comme complémentaires. Nous les avons combinés afin de maximiser la fiabilité de la détection tout en minimisant le délai de détection. Comme

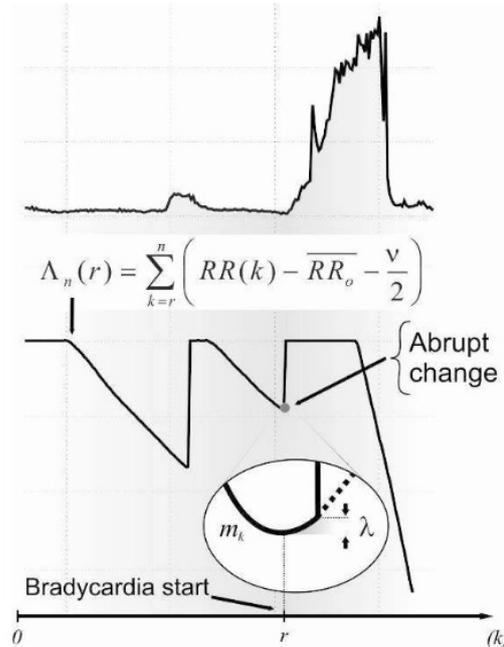


FIGURE 4.5: Variations du rapport de vraisemblance pendant une analyse d'après [16]. La série RR est représentée en haut, les variations de Λ_n en bas.

explicité dans le chapitre 2 (§2.3.5.1), différentes règles de fusion peuvent être utilisées pour combiner les détections locales en une décision globale. Dans ce travail, nous avons utilisé le critère classique proposé par Chair et Varshney [21], une méthode optimale de fusion des données basée sur les décisions individuelles $d_i = 0 \vee 1$ de n sources, pondérées par des coefficients (w_i) représentant la fiabilité individuelle de chaque détecteur local. Les coefficients w_i sont calculés à l'aide d'une combinaison logarithmique de la PPV (PPV_i) et de la sensibilité ($Sens_i$) de chaque source i . Ces valeurs de fiabilité ont été déterminées en utilisant la base de données d'entraînement.

En résumé, une bradycardie est détectée quand :

$$\sum_{i=1}^n w_i > \lambda \quad (4.16)$$

$$\text{où : } w_i = \begin{cases} \log(\text{Sens}_i/(1 - \text{Spec}_i)), & d_i = 1 \\ -\log(\text{Spec}_i/(1 - \text{Sens}_i)), & d_i = 0 \end{cases} \quad (4.17)$$

et λ le seuil de détection.

4.2.5 Évaluation des performances

4.2.5.1 Réglage des paramètres

Les performances des détecteurs testés sont fortement influencées par l'ajustement de plusieurs paramètres. À titre d'exemple pour les détecteurs :

- D_{AC} : les tailles de fenêtre, les seuils ν et λ doivent être optimaux.
- D_{FO} : les poids des coefficients de Chair-Varshney (w_i).

Pour les méthodes D_{AC} et D_{FO} , les paramètres ont été optimisés par l'algorithme évolutionnaire présenté au chapitre 2 (§2.3.6.4) sur la base d'entraînement.

4.2.5.2 Méthodologie d'annotation

Toutes les bradycardies ont été visuellement vérifiées et le début de l'événement a été annoté sur la trace électronique. Les alarmes enregistrées ont été classées comme vraies ou fausses par deux experts avec confrontation en cas de désaccord. Pour l'analyse des performances de détection, les bradycardies ont été classées en 3 catégories :

- $Def_{<80}$ = fréquence cardiaque < 80 bpm pendant > 10 s.
- $Def_{<100}$ = fréquence cardiaque < 100 bpm pendant > 5 s.
- Def_{cs} = bradycardie considérée significative par les cliniciens en tenant compte des tracés ECG et des annotations cliniques (y compris l'apnée et le S_aO_2).

$Def_{<80}$ et $Def_{<100}$ correspondent aux alarmes rouges et jaunes générées par les moniteurs Philips. La catégorie Def_{cs} est uniquement présente à titre exploratoire, afin d'estimer la pertinence des alarmes proposées. Toutes les bradycardies de $Def_{<80}$ ont été considérées comme significatives, les bradycardies de $Def_{<100}$ ont été considérées comme non significatives cliniquement si monophasiques ou isolées (en tenant compte des annotations cliniques telles que l'apnée et le S_pO_2) et sans conséquence cliniques (respiration périodique

avec oscillations de fréquence cardiaque, faible fréquence cardiaque basale). Les bradycardies ont été considérées comme biphasiques en cas de répétition d'événements dans une période de 10 secondes. Une illustration des différents cas de figure est présente au paragraphe § 4.3.1 (voir Fig. 4.7).

Afin d'homogénéiser les moments de début et de fin des différents événements de bradycardie, un processus d'ajustement des annotations a été appliqué [22]. Il est basé sur le recalage de la dynamique du début de la bradycardie avec une fonction sigmoïde : l'événement ajusté correspond au premier point où la dérivée de la fonction sigmoïde estimée est supérieure à 1 (voir Fig. 4.6). Sur les 364 bradycardies annotées dans la base de données de test, le décalage moyen entre les annotations de départ de l'évènement par le clinicien et les moments corrigés est de -1.94 s (les moments corrigés sont placés avant les annotations du clinicien) avec un écart-type de 1.39 s. Pour les annotations de fin d'évènement, le décalage est de 0.11 s avec un écart-type de 1.32 s. Les mêmes ajustements ont été réalisés sur la base de données d'entraînement : -4.39 s (± 3.01) pour les annotations de début d'évènement et 0.79 s (± 1.77) pour les annotations de fin).

4.2.6 Méthodologie d'évaluation

Afin d'évaluer les performances des différents détecteurs, deux méthodes d'évaluations ont été envisagées.

- Évaluation à l'évènement : sa philosophie est simple, pour chaque événement (bradycardie annotée ou détectée), un TP, FP ou FN est généré. Une détection de bradycardie est considérée comme TP si elle est située 5 s avant ou dans les 30 s suivant l'annotation, les autres comme FP. Si deux alarmes sont incluses dans la fenêtre $[-5 : +30$ s] relative à une seule annotation, seule la première est considérée comme TP et utilisée pour calculer le délai. L'autre est ignorée. De même si plusieurs annotations correspondent à une seule alarme.
- Évaluation à l'échantillon : avec cette méthode, chaque échantillon (unité de temps $1/Fe$) est un TP, TN, FP ou FN. Par exemple, lors d'une bradycardie dont les moments de début et de fin annotés sont séparés de x secondes, il y aura $Fe \times x$ événements (répartis entre les TP et FN).

Dans un contexte de monitoring temps réel court terme/interventionnel, l'évaluation à l'échantillon semble plus représentative. En effet, les TP ne sont

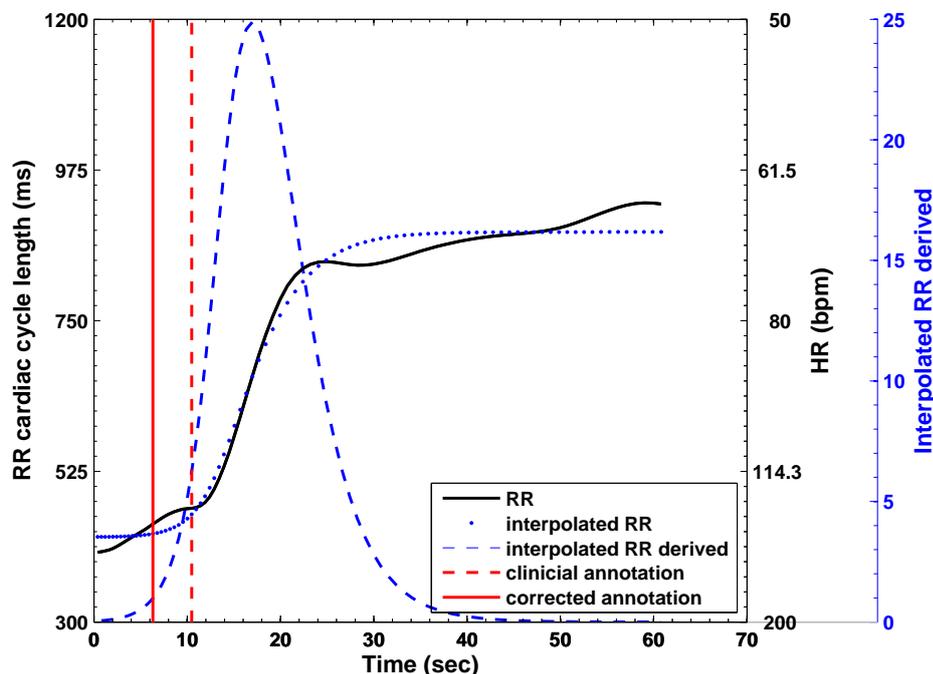


FIGURE 4.6: Représentation du processus d'ajustement par sigmoïde. La série RR est représentées par la ligne noire, la série RR interpolées par la ligne de pointillés bleus et sa dérivée par la ligne de tirets bleus. L'instant du début de la bradycardie annoté par le clinicien est représenté par la ligne de pointillés rouges, l'instant corrigé est représenté par la ligne continue rouge. L'annotation corrigée est située 4,16 s avant celle du clinicien.

comptabilisés que pendant que l'évènement de bradycardie est en cours. Ainsi, via l'alarme, l'infirmier peut intervenir si nécessaire pendant que la bradycardie est encore en cours (un soin en urgence). Avec la méthode à l'évènement, une détection très en retard aura le même poids dans la fiabilité globale qu'une détection précoce, même si la bradycardie est terminée au moment de la détection. De plus, une alarme FP de longue durée aura la même importance qu'une alarme FP très courte, or en clinique les deux cas de figure n'ont pas du tout le même impact sur le personnel soignant ("fatigue d'alarme"). La méthode à l'évènement est en revanche utile pour une évaluation en contexte de monitoring longue durée, afin de comptabiliser les évènements, leur récurrence, et ainsi estimer l'état de santé du bébé sur une période définie (et non pour prodiguer un soin en urgence). Le délai de détection est donc clairement moins crucial pour cette évaluation.

Les deux méthodes semblent donc pertinentes et complémentaires au sein d'une station de monitoring. L'objectif principal étant de comparer les perfor-

mances des différents détecteurs avec celles obtenues par le moniteur Philips (monitoring temps réel interventionnel), les principaux résultats donnés seront déterminés à l'échantillon. Les résultats à l'événement seront eux aussi présentés à titre exploratoire (en pratique, si le délai est négligé il suffirait d'utiliser une méthode de type seuillage calquée sur les définitions $Def_{<80}$ et $Def_{<100}$ pour obtenir une fiabilité très élevée).

4.2.6.1 Critère de performance

La fiabilité du détecteur a été évaluée à l'aide de 3 mesures statistiques :

- La sensibilité ($Sens$).
- La *positive predictive value* (PPV).
- Le critère d'erreur (C_{err}).

Ces mesures ont été introduites au chapitre 2. Le délai a lui aussi été pris en compte. Il correspond au temps écoulé entre l'annotation de départ (après homogénéisation en utilisant le modèle sigmoïde) et l'alarme du détecteur de bradycardie. Les délais induits par l'électronique dédiée (1000 ms) et le détecteur QRS (filtrage et détection de maximums locaux, 512 ms) ont été pris en compte.

4.3 Résultats

4.3.1 Résultats cliniques

Au cours de la période d'étude, des ECG de 8h ont été obtenus chez 52 nouveau-nés grands prématurés d'AG moyen égal à 27 ($\pm 1,7$) semaines et avec un poids moyen à la naissance de 1078g (± 329). Les caractéristiques de base de la population sont reportées dans le Tableau 4.1. Au cours des enregistrements, 352 alarmes ont été détectées sur les moniteurs, dont 223 rouges. Seulement 40 % ont été reportées par le personnel soignant sur les feuilles de soin. Parmi celles-ci, une stimulation manuelle a été rapportée dans 39 % des cas. La stimulation a été précédée d'un lavage rapide des mains dans 53% des interventions. Les profils des événements de bradycardie n'étaient pas homogènes avec 34% d'événements biphasiques (Fig. 4.7).

TABLE 4.1: Caractéristiques des patients inclus dans la base de test.

| | No (% de la cohorte étudiée), (n=52) |
|---|--------------------------------------|
| Mère à la naissance de l'enfant | Moyenne (%) |
| Âge, [SD], y | 31.1 [6.7] |
| Corticostéroïdes prénatals | 48 (92) |
| Accouchement césarien | 41 (79) |
| Enfants à la naissance | Moyenne (écart-type) |
| Sexe (homme/femme) | 26/26 |
| Âge gestationnel, wk | 27 (1.7) |
| Poids à la naissance (g) | 1078 (329) |
| Poids à la naissance < 10ème percentile | 7 |
| Né à l'hôpital d'étude | 52 |
| Naissance simple/unique | 31 |
| Score Apgar à 5 min, Médiane [IQR] | 9 [9-10] |
| Pathologies associées/traitement à l'inscription | Moyenne (%) |
| Âge postnatal, Médiane [IQR], jour | 10 [7-14] |
| Pression positive sur les voies respiratoires | 41 (98) |
| Caféine | 49 (94) |
| Rythme respiratoire > 60 /min | 29 (56) |
| Suspicion de sepsis | 16 (31) |
| Hemoculture positive | 10 (19) |
| Température anormale | 5 (10) |
| CRP > 10mg/l ou Procalcitonin > 0.75 μ g/L | 10 (19) |
| Distension abdominale | 31 (60) |
| PDA hémodynamiquement significative | 7 (13) |
| Morphine | 3 (6) |
| Hb < 10 g/dl | 2 (4) |
| Glycémie anormale | 1 (2) |
| Kaliemia < 3.5 mmol/l | 4 (8) |
| Natremia < 135 or > 145 mmol/l | 2 (4) |

CRP : concentration de *C-reactive protein*

4.3.2 Performances de détection : résultats obtenus avec l'évaluation à l'échantillon

Les résultats obtenus avec les différentes méthodes sont présentés dans le tableau 4.2, différentes conclusions peuvent être extraites.

1. Le détecteur basé sur le changement abrupt (D_{AC}) obtient les meilleurs résultats, à la fois en délai et fiabilité (C_{err}).
2. Le détecteur Philips souffre d'un retard important et sa fiabilité est faible.
3. Les poids de la fusion optimale obtenus sur la base d'entraînement ne sont pas optimaux sur la base de test. Potentiellement, le D_{FO} devrait

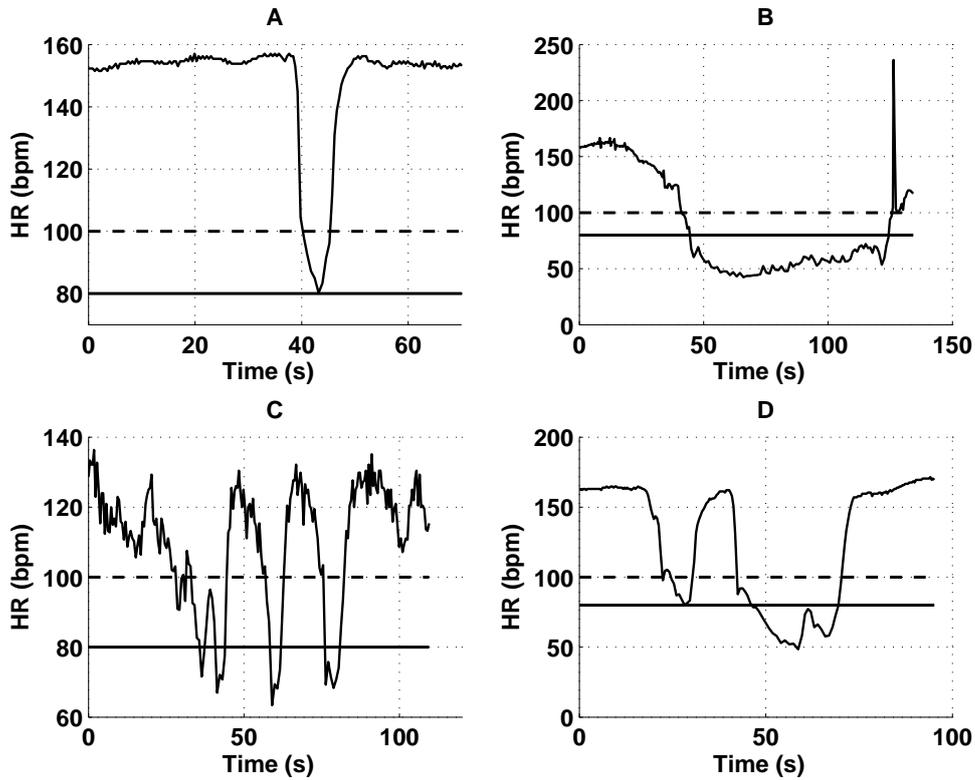


FIGURE 4.7: Illustration de différents profils de bradycardies. Le panneau A montre une bradycardie correspondant à la définition $Def_{<100}$ (< 100 bpm durant > 5 s). Le panneau B représente une bradycardie correspondant à la définition $Def_{<80}$ (< 80 bpm durant > 10 s). Panel C et D montrent 2 bradycardies biphasiques, la première correspond à $Def_{<100}$, la seconde correspond à $Def_{<80}$. Seule la bradycardie représentée dans le panneau A est considérée comme non cliniquement significative.

atteindre à minima les performances du détecteur D_{AC} (si les poids de la fusion octroient une décision unilatérale à D_{AC}) voire meilleure si les points forts de chaque détecteur y sont associés. La différence de qualité interbase (entre entraînement et test) est probablement la cause de ce résultat. La section §4.3.3.1 vise à vérifier cette hypothèse.

4. Les performances des méthodes classiques (D_{SF} et D_{SRF}) sont moins intéressantes que D_{AC} .

La Fig. 4.8 tente de résumer l'ensemble des résultats obtenus.

4.3.3 Explication des résultats

L'objectif de cette section est d'obtenir une meilleure compréhension des résultats obtenus dans la section §4.3.2 et de prouver que D_{AC} est le détecteur

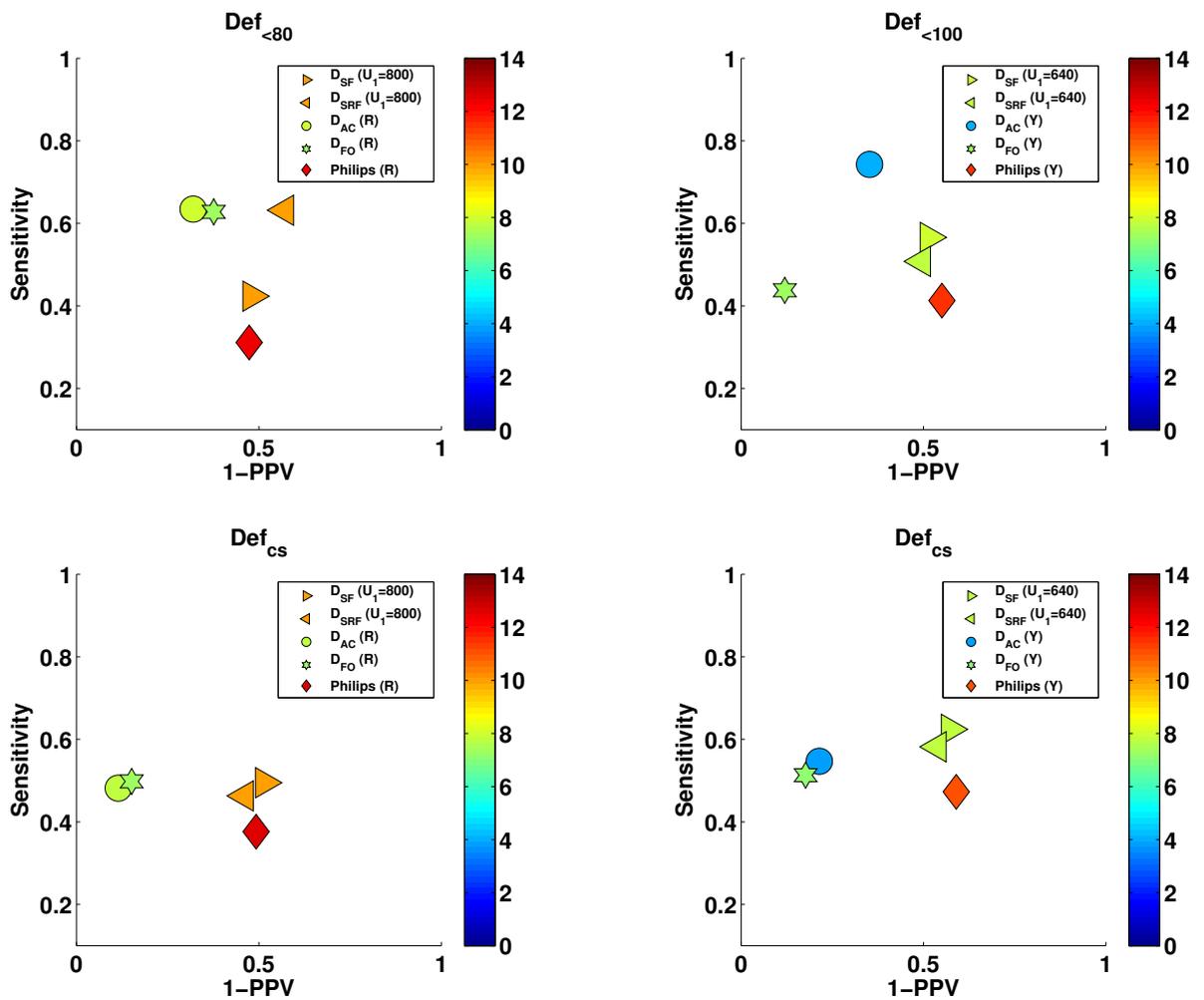


FIGURE 4.8: Résumé des tests réalisés pour chaque définition. La couleur de chaque item traduit le délai de détection (du rouge pour un délai important au bleu pour un délai court). L'échelle en abscisse représente la sensibilité et la PPV est en ordonnée. La méthode D_{AC} est le meilleur compromis entre fiabilité et délai.

| $Def_{<80} = < 80 \text{ bpm} > 10 \text{ s}$ | | | | |
|---|----------|---------|---------------|----------------------|
| | Sens (%) | PPV (%) | C_{err} (%) | Delay (s) |
| $D_{SF} (U_1 = 800)$ | 42.35 | 51.95 | 75.04 | 9.86 (± 3.53) |
| $D_{SRF} (U_1 = 800)$ | 63.17 | 42.88 | 67.97 | 10.01 (± 3.67) |
| $D_{AC} (R)$ | 63.46 | 67.98 | 48.58 | 7.96 (± 3.04) |
| $D_{FO} (U_1 = 800)$ | 62.79 | 62.35 | 52.94 | 7.41 (± 3.09) |
| Philips (R) | 31.15 | 52.65 | 0.84 | 12.31 (± 4.66) |
| $Def_{<100} = < 100 \text{ bpm} > 5 \text{ s}$ | | | | |
| | Sens (%) | PPV (%) | C_{err} (%) | Delay (s) |
| $D_{SF} (U_1 = 640)$ | 56.60 | 48.49 | 67.36 | 7.95 (± 1.81) |
| $D_{SRF} (U_1 = 640)$ | 50.80 | 50.54 | 69.76 | 7.86 (± 2.94) |
| $D_{AC} (J)$ | 74.28 | 64.79 | 43.60 | 3.99 (± 2.93) |
| $D_{FO} (J)$ | 43.78 | 88.04 | 57.48 | 7.37 (± 3.53) |
| Philips (J) | 41.28 | 44.97 | 80.40 | 11.53 (± 3.22) |
| $Def_{cs} = \text{significantive cliniquement}$ | | | | |
| | Sens (%) | PPV (%) | C_{err} (%) | Delay (s) |
| $D_{SF} (U_1 = 640)$ | 62.43 | 42.70 | 69.76 | 7.75 (± 1.79) |
| $D_{SF} (U_1 = 800)$ | 49.49 | 48.46 | 72.17 | 9.86 (± 3.56) |
| $D_{SRF} (U_1 = 640)$ | 58.20 | 46.20 | 68.13 | 7.79 (± 3.08) |
| $D_{SRF} (U_1 = 800)$ | 46.29 | 53.89 | 70.79 | 9.99 (± 3.80) |
| $D_{AC} (J)$ | 54.69 | 78.56 | 50.13 | 3.76 (± 2.70) |
| $D_{AC} (R)$ | 48.18 | 88.54 | 53.07 | 7.86 (± 2.96) |
| $D_{FO} (J)$ | 51.30 | 82.33 | 51.81 | 7.10 (± 3.02) |
| $D_{FO} (R)$ | 49.81 | 84.84 | 52.43 | 7.23 (± 2.95) |
| Philips (J) | 47.28 | 41.01 | 79.12 | 11.13 (± 3.12) |
| Philips (R) | 37.64 | 50.77 | 79.44 | 12.47 (± 4.40) |

TABLE 4.2: Résumé des performances obtenues pour les différents détecteurs avec une évaluation à l'évènement. Les indications (R) et (J) indiquent les paramètres utilisés pour le réglage du détecteur : (R) pour les paramètres optimisés sur $Def_{<80}$ et (J) pour $Def_{<100}$.

le plus précoce et le plus fiable. Nous nous concentrerons sur la robustesse interbase de 2 méthodes :

- Le D_{FO} (pour déterminer si une validation croisée peut augmenter la performance du détecteur).
- Le D_{AC} (pour estimer l'optimalité des paramètres déterminés sur la base d'entraînement et utilisés dans §4.3.2).

Par souci de simplification, ces tests ne seront réalisés que pour la définition $Def_{<100}$.

4.3.3.1 Monte-Carlo cross-validation pour la méthode D_{FO}

L'objectif principal de cette section est de vérifier l'hypothèse formulée dans la section §4.3.2 à savoir les paramètres de la méthode de fusion optimisés sur la base d'entraînement ne sont pas optimaux sur la base de test en raison de la différence interbase de qualité du signal. Pour ce faire, nous effectuerons une validation croisée de type Monte-Carlo (sélection aléatoire répétée du test) sur la base de test, avec un ensemble d'entraînement composé de 14 signaux ($\sim 20\%$ de la base de données). Nous avons décidé de faire une validation croisée de type Monte-Carlo plutôt que K-fold car nous estimons qu'un petit ensemble d'entraînement est suffisant pour obtenir des résultats pertinents. Utiliser 80% de la base comme classiquement réalisé dans les analyses de *5-fold cross-validation* n'est pas représentatif des conditions de test souhaitées (trop avantageux pour l'évaluation). Les résultats obtenus sur la base de test après 5 itérations différentes sont présentés dans le tableau 4.3. Les performances sont bonnes, avec un faible écart-type, ce qui confirme notre hypothèse. Entraînée sur une base de données similaire, la méthode D_{FO} obtient de meilleurs résultats, sa performance est équivalente à celle de la méthode D_{AC} . D_{FO} est donc sensible aux différences interbases.

| $Def_{<100}$ | Sens (%) | PPV (%) | C_{err} (%) | Delay (s) |
|--------------|---------------------|---------------------|---------------------|-----------------------|
| D_{FO} (J) | 73.91 (± 1.3) | 64.99 (± 0.6) | 43.66 (± 0.3) | 4.0441 (± 0.13) |

TABLE 4.3: Résultats du test de validation croisée obtenus avec le détecteur D_{FO} sur la base de test (avec 20% du jeu de données utilisé en données d'entraînement et 80% en test, après 5 itérations).

4.3.3.2 Résultats optimaux de la méthode D_{AC}

Nous avons observé la différence de performances obtenue par la méthode D_{AC} selon deux jeux de paramètres; le premier avec des paramètres optimisés sur la base d'entraînement et le deuxième avec des paramètres optimisés sur la base de test (D_{AC}^*). Cette différence (Δ) traduit l'optimalité des paramètres obtenus sur la base d'entraînement, et donc la robustesse interbase de la méthode. Les résultats (voir tableau 4.4) montrent que les performances de D_{AC} sont proches de D_{AC}^* et même meilleurs en ce qui concerne le délai (l'optimisation est réalisée sur C_{err} , pas sur le délai), démontrant la robustesse interbase de la méthode D_{AC} . Ainsi, ce résultat confirme que D_{AC} demeure le détecteur de bradycardie temps réel le plus performant.

| $Def_{<100}$ | Sens (%) | PPV (%) | C_{err} (%) | Delay (s) |
|---------------|----------|---------|---------------|-----------|
| D_{AC} (J) | 74.28 | 64.79 | 43.60 | 3.99 |
| D_{AC} (J)* | 71.18 | 73.24 | 39.33 | 4.51 |
| Δ | 3.1 | -8.45 | -4.27 | 0.52 |

TABLE 4.4: Comparaison entre les résultats obtenus par D_{AC} et D_{AC}^* .

4.3.4 Performances de détection : résultats obtenus avec l'évaluation à l'événement

Les résultats obtenus par les différentes méthodes avec une évaluation à l'événement sont reportés dans le tableau 4.5.

TABLE 4.5: Résumé des performances obtenues pour les différents détecteurs avec une évaluation à l'événement.

| | Sens (%) | PPV (%) | C_{err} (%) | Delay (sec) |
|--|----------|---------|---------------|-------------------------|
| $Def_{<80} = <80 \text{ bpm } >10 \text{ sec (n=84)}$ | | | | |
| D_{SF} ($U_1 = 800$) (n=226) | 0.96429 | 0.35841 | 0.64259 | 9.8883(± 3.4482) |
| D_{SRF} ($U_1 = 800$) (n=208) | 0.96429 | 0.38942 | 0.61162 | 10.0116(± 3.6721) |
| D_{AC} (R) (n=143) | 0.84524 | 0.4965 | 0.52674 | 14.4841(± 5.8003) |
| D_{FO} (R) (n=226) | 0.96429 | 0.35841 | 0.64259 | 9.8883(± 3.4482) |
| Philips (R) (n=223) | 0.95238 | 0.35874 | 0.64302 | 12.6586(± 4.4854) |
| $Def_{<100} = <100 \text{ bpm } >5 \text{ sec (n=316)}$ | | | | |
| D_{SF} ($U_1 = 640$) (n=347) | 93.67 | 85.30 | 0.16 | 7.95(± 1.81) |
| D_{SRF} ($U_1 = 640$) (n=332) | 0.82595 | 0.78614 | 0.27573 | 7.857(± 2.939) |
| D_{AC} (J) (n=357) | 0.86076 | 0.7619 | 0.27582 | 8.1597(± 3.3768) |
| D_{FO} (J) (n=319) | 0.88924 | 0.88088 | 0.16266 | 8.368(± 2.1557) |
| Philips (J) (n=352) | 89.24 | 80.11 | 0.2261 | 11.53(± 3.22) |
| Def_{cs} significative cliniquement(n=216) | | | | |
| D_{SF} ($U_1 = 640$) (n=347) | 0.98148 | 0.61095 | 0.38949 | 7.7545(± 1.787) |
| D_{SF} ($U_1 = 800$) (n=226) | 0.87037 | 0.83186 | 0.21231 | 9.8648(± 3.551) |
| D_{SRF} ($U_1 = 640$) (n=332) | 0.91667 | 0.59639 | 0.41213 | 7.7884(± 3.0841) |
| D_{SRF} ($U_1 = 800$) (n=208) | 0.81481 | 0.84615 | 0.24075 | 9.9885(± 3.7999) |
| D_{AC} (J) (n=354) | 0.95833 | 0.58475 | 0.41734 | 7.9176(± 2.8619) |
| D_{AC} (R) (n=143) | 0.46759 | 0.70629 | 0.60805 | 13.5506(± 5.7257) |
| D_{FO} (J) (n=319) | 0.96759 | 0.65517 | 0.34635 | 8.2054(± 1.9387) |
| D_{FO} (R) (n=226) | 0.87037 | 0.83186 | 0.21231 | 9.8648(± 3.551) |
| Philips (J) (n=351) | 0.97222 | 0.59829 | 0.40267 | 11.1299(± 3.116) |
| Philips (R) (n=219) | 0.85648 | 0.84475 | 0.21142 | 12.4664(± 4.4037) |

Plusieurs conclusions peuvent être extraites :

— Le détecteur D_{SF} est le plus fiable. Ce résultat était attendu, les règles

du détecteur sont proches des définitions utilisées pour les bradycardies (particulièrement pour $Def_{<100}$).

- Le détecteur Philips obtient de meilleures performances qu'à l'échantillon en termes de fiabilité, mais son délai reste en retrait.
- Pour certains ECG utilisés dans cette étude, le bruit élevé (causé essentiellement par des artefacts de mouvement d'électrodes) affecte le signal, et donc la fiabilité des séries RR qui en sont extraites (voir Fig. 4.9). La détection manquée d'un complexe QRS entraîne une augmentation artificielle de la série RR, conduisant à une surdétection chez certains détecteurs. Ce phénomène est particulièrement présent pour D_{AC} en raison de sa précocité. Pour atténuer ce phénomène, le processus d'optimisation aura tendance à allonger les fenêtres d'observations, d'où les résultats observés (augmentation du délai et diminution de la sensibilité pour D_{AC} (R)).
- Le réglage des poids de D_{FO} après l'optimisation confirme que la méthode D_{SF} est la plus pertinente. En effet, si l'on observe les résultats de D_{FO} (R), on s'aperçoit qu'ils sont exactement les mêmes que pour D_{SF} (R). Un poids de décision unilatérale est donc accordé à D_{SF} (R) lors de l'entraînement. Pour D_{FO} (J), les performances sont proches de D_{SF} (J).

4.3.5 Observations préliminaires de la dynamique des bradycardies

Les parties précédentes nous ont permis de déterminer lequel des différents détecteurs est le plus adapté fonction du type d'évaluation. Une autre fonctionnalité intéressante serait de pouvoir déterminer au plus tôt la sévérité de la bradycardie détectée ainsi que sa significativité clinique en prenant en compte sa dynamique. Pour cela, nous avons comparé la dynamique des bradycardies (recentrées au point de RR=600 ms après un ré-échantillonnage des séries à 10 Hz) fonction de 2 critères :

- Les alarmes correspondantes à $Def_{<80}$ comparées à celles de $Def_{<100}$ (Fig. 4.10).
- Les alarmes de $Def_{<100}$ appartenant à Def_{cs} ($Def_{<100}^*$) vs alarmes de $Def_{<100}$ n'appartenant pas à Def_{cs} ($Def_{<100}^\circ$) (Fig. 4.11).

On observe sur la Fig. 4.10 que la discrimination entre les 2 catégories $Def_{<80}$ et $Def_{<100}$ se produit uniquement lorsque RR dépasse les 700 ms. La pente caractérisant l'augmentation des intervalles RR de $Def_{<80}$ diminue, mais

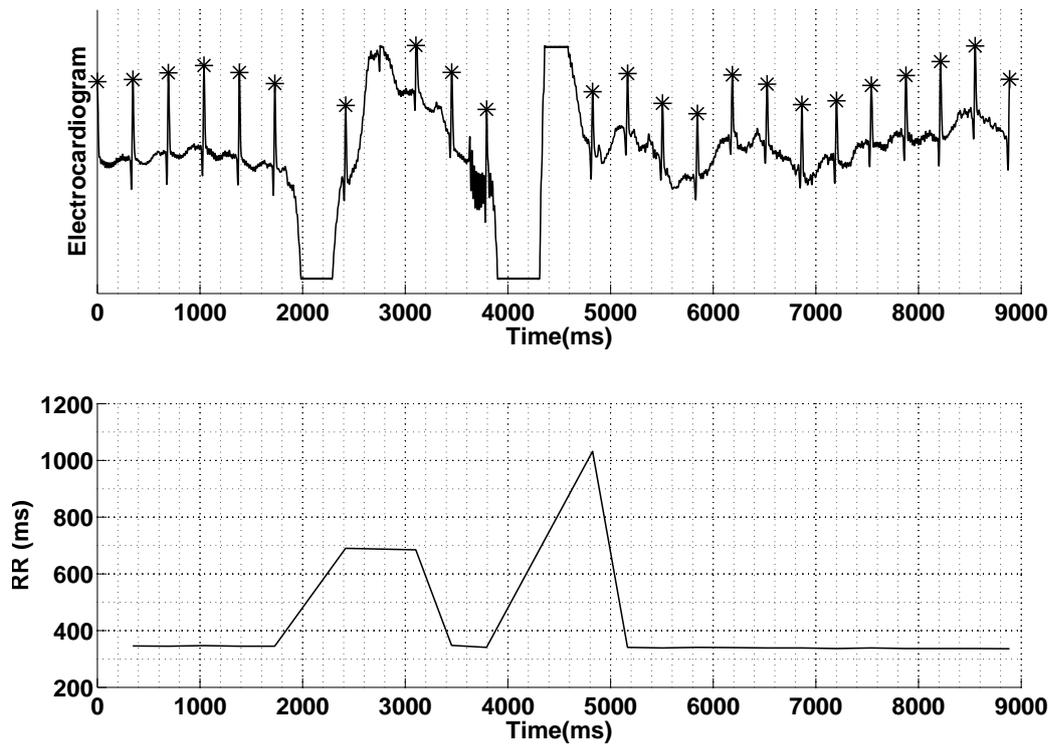


FIGURE 4.9: En haut, un ECG artefacté. En bas, la série RR qui correspond au signal ECG. Les symboles * représentent les détections de QRS. D'importants artefacts sur le signal ECG perturbent la détection du complexe QRS, la série RR est corrompue.

beaucoup moins que celle de $Def_{<100}$. Par la suite, $Def_{<100}$ décroît beaucoup plus tôt, mais ce résultat est évident de par la définition des deux bradycardies. Pour la comparaison entre $Def_{<100}^*$ et $Def_{<100}^\circ$, on observe que là encore la dynamique est la même durant l'établissement de la bradycardie puis une discrimination apparaît au-delà des 700 ms. Afin d'estimer la pertinence de cette information, nous avons affiché pour chaque catégorie le segment moyen accompagné de son écart-type sur la Fig. 4.12. L'écart-type est très important en comparaison avec les différences intercatégories observées, cette différence est donc peu significative. Il apparaît donc comme peu fiable d'utiliser la dynamique pour classifier les segments de bradycardie. La comparaison des pentes moyennes autour de $RR=600$ mène aux mêmes conclusions, elle est de $230.61(\pm 184.12)$ ms/s pour $Def_{<80}$ et $235.61(\pm 194.00)$ ms/s pour $Def_{<100}$, $261.51(\pm 209.11)$ pour $Def_{<100}^*$ et $222.38(\pm 209.12)$ pour $Def_{<100}^\circ$. Il convient de préciser que cette analyse demeure simple et ne vérifie pas qu'une catégorie ne contient pas différentes sous-catégories de bradycardies (très différentes entre elles), au sein desquelles celles-ci seraient très semblables. Pour déterminer cela, une approche de type HSMM serait très pertinente. En modélisant chaque catégorie par un HSMM individuel, il suffirait en théorie de s'intéresser au

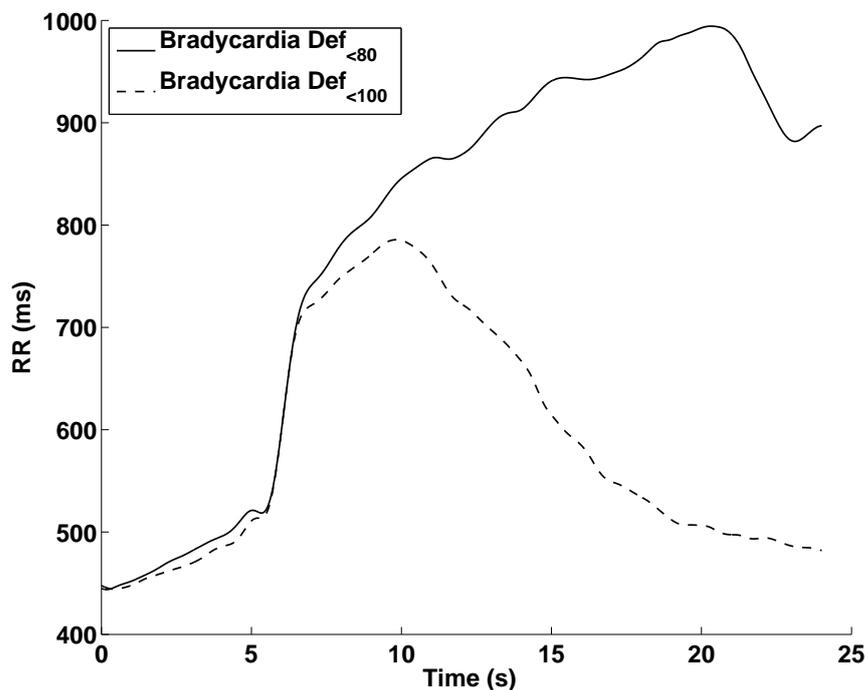


FIGURE 4.10: Comparaison de la tendance moyenne des bradycardies classifiées dans $Def_{<80}$ (ligne simple) et $Def_{<100}$ (ligne de tirets).

nombre d'états de chaque HSMM pour déterminer le nombre de sous-catégories pour chaque définition.

4.4 Conclusions

Cette étude multicentrique réalisée chez des nouveau-nés grands prématurés a permis de montrer que la méthode D_{AC} est la plus pertinente pour détecter les événements de bradycardie en contexte clinique. Elle permet d'améliorer la sensibilité et le délai de détection de la bradycardie (entre 4 et 7.5 s selon les définitions par rapport aux moniteurs Philips) sans augmenter de façon significative les fausses alarmes, et cela pour toutes les définitions de bradycardies. Sachant que plus une bradycardie se prolonge, plus elle devient difficile à inverser cliniquement, ce gain en temps est non négligeable. La méthode D_{AC} permettrait donc d'améliorer le traitement des épisodes d'apnée-bradycardie en vue de limiter les conséquences des hypoxémies intermittentes. Une des limites de cette méthode est qu'elle n'utilise pas une combinaison des différents indicateurs de surveillance (c'est-à-dire la fréquence respiratoire et la S_pO_2), cela aurait théoriquement été un plus pertinent pour quantifier le risque d'événements d'hypoxies intermittentes (bien que les valeurs de

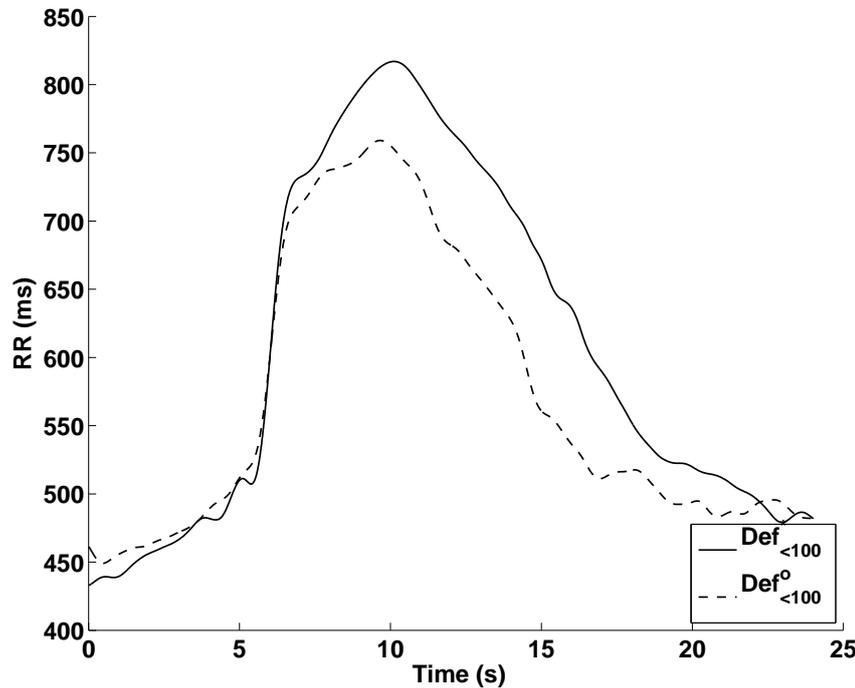


FIGURE 4.11: Comparaison de la tendance moyenne des bradycardies classifiées dans $Def_{<100}$ et Def_{cs} (ligne simple) avec les bradycardies classifiées dans, $Def_{<100}$ mais pas Def_{cs} (ligne de tirets).

S_pO_2 ainsi que d'impédances transthoraciques sont connues pour être peu fiables [6][7][23]). Les analyses des dynamiques des signaux réalisées semblent démontrer qu'en utilisant des indicateurs simples, il est difficile de détecter précocement la significativité clinique des alarmes au moment de l'établissement de la bradycardie. Ce propos est tout de même à nuancer car il convient de vérifier, via le développement d'outils à partir de méthodes plus complexes type HMMM, que nos différentes catégories ne sont pas elles-mêmes composées de plusieurs sous-groupes de dynamiques identifiables.

D'un point de vue clinique, cette étude nous a permis de mettre en évidence certains dysfonctionnements. La surveillance dans les unités de soins intensifs néonataux est théoriquement organisée afin d'obtenir des réponses rapides aux changements cliniquement significatifs de l'état du nouveau-né, et l'alarme de fréquence cardiaque est l'une des alarmes les plus importantes sur le plan clinique lors de la surveillance des nouveau-nés. Malgré cela, nous avons observé que 40 % des alarmes générées par le moniteur, n'avaient pas été reportées par le personnel soignant dans les feuilles de soin et que si l'intervention dépendait certes de la sévérité/durée de la bradycardie, elle n'était pas systématique même en cas de bradycardie grave. Cela nous amène à penser que les alarmes ne sont pas toujours utilisées telles qu'elles ont été définies, mais plutôt comme des

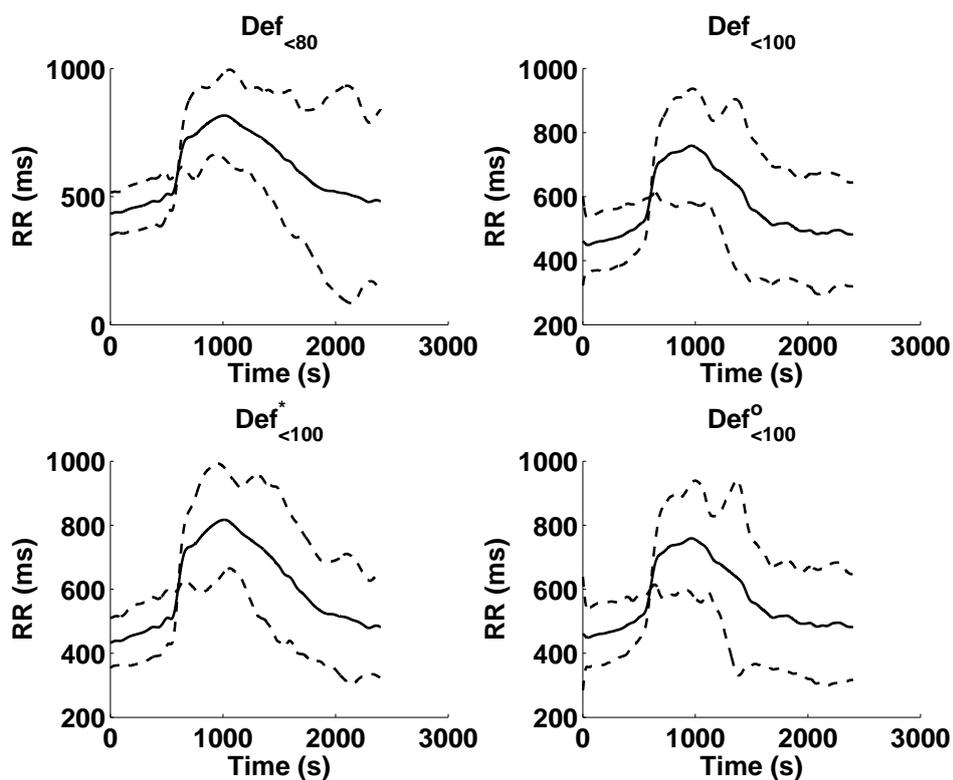


FIGURE 4.12: Représentation de la tendance moyenne des bradycardies (ligne simple) et de son écart-type (ligne de tirets) pour chaque catégorie.

informations supplémentaires utilisées comme système d'aide à la décision. La "fatigue d'alarme" [5][6][24] est souvent évoquée pour expliquer ce phénomène, elle serait responsable à la fois de cette absence de prise en compte des alarmes, mais aussi d'une augmentation du délai d'intervention. La mise en place d'un détecteur limitant au maximum le risque de fausses alarmes apparaît donc comme un enjeu important. Une solution basée sur la stimulation automatique du patient, en cas de détection de bradycardie, pourrait aussi être envisagée, elle permettrait à la fois un temps d'intervention plus rapide ainsi qu'un allègement de la "fatigue d'alarme". Enfin, afin d'augmenter encore la fiabilité de la détection, développer une solution basée sur l'architecture du détecteur probabiliste multicaractéristique MFPD (proposé dans le chapitre 3) paraît très intéressant. Nos travaux futurs s'orienteront dans ces deux directions.

Bibliographie

- [1] MB Schmid, RJ Hopfner, S Lenhof, HD Hummler, and H Fuchs. Cardio-respiratory events in preterm infants etiology and monitoring technologies. Neonatology, 107(2) :137–146, 2015. Feb.
- [2] JM Di Fiore, CF Poets, E Gauda, RJ Martin, and P MacFarlane. Cerebral oxygenation during intermittent hypoxemia and bradycardia in preterm infants. J Perinatol, 36(3) :165–171, 2016. Mar.
- [3] A Janvier, M Khairy, A Kokkotis, C Cormier, D Messmer, and KJ Barrington. Apnea is associated with neurodevelopmental impairment in very low birth weight infants. J Perinatol, 24(12) :763–768, 2004. Dec.
- [4] CF Poets, RS Roberts, B Schmidt, RK Whyte, EV Asztalos, D Bader, A Bairam, D Moddemann, A Peliowski, Y Rabi, A Solimano, and H Nelson. Association between intermittent hypoxemia or bradycardia and late death or disability in extremely preterm infants. JAMA, 314(6) :595–603, 2015. Aug.
- [5] PE Brockmann, T Wiechers, C andPantalitschka, J Diebold, J Vagedes, and CF Poets. Under-recognition of alarms in a neonatal intensive care unit. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed, 98(6) :3524–527, 2013. 201.
- [6] BD Vergales, AO Paget-Brown, H Lee, LE Guin, TJ Smoot, CG Rusin, MT Clark, JB Delos, KD Fairchild, DE Lake, R Moorman, and J Kattwinkel. Accurate automated apnea analysis in preterm infants. Am J Perinatol, 31(2) :157–162, 2014. Feb.
- [7] MA Mohr, BD Vergales, H Lee, MT Clark, DE Lake, AC Mennen, J Kattwinkel, RA Sinkin, JR Moorman, KD Fairchild, and JB Delos. Very long apnea events in preterm infants. J Appl Physiol, 118(5) :558–568, 2015. Mar.
- [8] CF Poets, VA Stebbens, MP Samuels, and DP Southall. The relationship between bradycardia, apnea, and hypoxemia in preterm infants. Pediatric Res, 34(2) :144–147, 1993. Aug.

- [9] V Ahlborn, B Bohnhorst, CS Peter, and CF Poets. False alarms in very low birthweight infants, comparison between three intensive care monitoring systems. Acta Paediatrica, 89(5) :571–576, 2000. May.
- [10] SY Belal, AJ Emmerson, and PCW Beatty. Automatic detection of apnea of prematurity. Physiological Measurement, 32(5) :523–542, 2011. Mar.
- [11] R Pichardo, JS Adam, E Rosow, J Bronzino, and L Eisenfeld. Vibrotactile stimulation system to treat apnea of prematurity. Biomed Instrum Technol, 37(1) :34–40, 2003. Jan-Feb.
- [12] Julio Cruz. Système multi-agents de monitoring appliqué aux soins néonataux. PhD thesis, LTSI (Université de Rennes I, France), GBBA (Université Simon Bolivar, Venezuela), Janvier 2007.
- [13] EC Eichenwald. Apnea of prematurity. Committee on Fetus and Newborn Pediatrics, 137(1) :1–7, 2016. Jan.
- [14] A Beuchée. Interet de l’analyse de la variabilite du rythme cardiaque en neonatalogie comportement des systemes de regulation cardiovasculaire dans le syndrome apnze/bradycardie du nouveau-ne, phd thesis in medicine , faculte de medecine of universite de rennes 1 2005 available from : [Http ://www. 2005. theses.fr/REN1B090](http://www.theses.fr/REN1B090).
- [15] Michèle Basseville and Igor V. Nikiforov. Detection of Abrupt Changes : Theory and Application. Prentice-Hall, Inc., Upper Saddle River, NJ, USA, 1993.
- [16] J Cruz, AI Hernández, S Wong, G Carrault, and A Beuchée. Algorithm fusion for the early detection of apnea-bradycardia in preterm infants. Proceedings of the 33rd Conference on Computers in Cardiology, pages 17–20, 2006.
- [17] Hubert W. Lilliefors. On the kolmogorov-smirnov test for normality with mean and variance unknown. Journal of the American Statistical Association, 62(318) :399–402, 1967.
- [18] SM Pikkujämsä, TH Mäkikallio, LB Sourander, IJ Räihä, P Puukka, J Skyttä, CK Peng, AL Goldberger, and HV Huikuri. Cardiac interbeat interval dynamics from childhood to senescence comparison of conventional and new measures based on fractals and chaos theory. Circulation, 100(4) :393–399, 1999. Jul.
- [19] A Porta, G D’Addio, S Guzzetti, D Lucini, and M Pagani. Testing for the presence of nonstationarities in short heart rate variability series.

- Proceedings of the 27th Conference on Computers in Cardiology, pages 19–22, 2004. SepChicago, USA, 645-648.
- [20] J. R. Moorman, D. E. Lake, and M. P. Griffin. Heart rate characteristics monitoring for neonatal sepsis. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 53(1) :126–132, Jan 2006.
- [21] Z Chair and PK Varshney. Optimal data fusion in multiple sensor detection systems. IEEE Transactions on Aerospace and Electronic Systems, 22(1) :98–101, 1986. Jan.
- [22] M. Altuve and et al. Analysis of the qrs complex for apnea-bradycardia characterization in preterm infants, in proceedings of the 31st annual international conference of the ieee engineering in medicine and biology society (embs), minneapolis, e. pages 946–949, 2009. U.
- [23] S Nizami, Greenwood ; K, Barrowman ; N, and Harrold ; J. Performance evaluation of new-generation pulse oximeters in the nicu, observational study. Cardiovasc Eng Technol, 6(3) :383–391, 2015. Sep.
- [24] CP Bonafide, R Lin, M Zander, Graham CS, CW Paine, Rock W, Rich A, Roberts KE, Fortino M, Nadkarni VM5, Localio AR, and Keren R. Association between exposure to nonactionable physiologic monitor alarms and response time in a children’s hospital. J Hosp Med, 10(6) :345–351, 2015. Jun.

Développement d'une plate-forme de monitoring pour la recherche translationnelle en USIN

La translation des méthodes de traitement proposées dans ce travail de thèse vers l'activité clinique nécessite un accès en temps réel aux signaux physiologiques acquis du nouveau-né, ainsi que des moyens spécifiques de calcul pour implémenter ces méthodes. Plusieurs options peuvent être envisagées dans ce sens. Dans ce travail de thèse, nous avons opté pour le développement d'une plate-forme translationnelle, intégrant une application nous permettant d'avoir accès aux données acquises par les moniteurs déjà présents en USIN. Cette application, nommée "SYNaPSE" (*SYstem for Noninvasive Physiological Signal Explorations*), a été développée de façon modulaire, afin de faciliter l'acquisition, l'enregistrement, la visualisation et le traitement temps réel des signaux physiologiques. Un dépôt APP (IDDN.FR.001.080014.000.D.P.2014.000.31230) a été réalisé pour cette application et plusieurs licences ont été accordées à différents hôpitaux en France. Ce chapitre présente une description succincte de l'application SYNaPSE.

5.1 Plate-forme de monitoring pour la recherche translationnelle

L'application développée cherche à répondre à deux besoins de la recherche clinique en USIN :

- L'enregistrement continu de volumes importants de données physiologiques à haute fréquence pour l'élaboration de cohortes, utilisées ensuite au sein des laboratoires de recherche.
- L'intégration de méthodes de traitement du signal pour une utilisation continue et temps réel au sein des unités de soins.

Le monitoring en contexte clinique est une thématique particulièrement complexe. Afin de répondre aux différentes problématiques évoquées, plusieurs options ont été considérées :

1. Développer un dispositif d'enregistrement et de traitement complet (du même type que celui utilisé dans le chapitre 4).
2. Implanter nos algorithmes au sein des dispositifs de suivi continu déjà présents dans les chambres des patients.
3. Développer un logiciel sur un dispositif externe, permettant d'extraire les données physiologiques acquises depuis les dispositifs de monitoring déjà présents dans les chambres des patients. Les algorithmes seront intégrés au sein du logiciel.

La première solution possède plusieurs avantages. Premièrement, utiliser un dispositif indépendant permet de s'affranchir totalement des contraintes liées aux spécificités de chaque établissement, il est utilisable dans tous les hôpitaux indépendamment des dispositifs de monitoring déjà présents. En ce qui concerne l'architecture, développer son propre dispositif permet d'adapter de façon optimale la configuration matérielle aux besoins des algorithmes embarqués. En effet, au laboratoire nous avons développé dans le passé des systèmes complets de monitoring, permettant l'acquisition et le traitement temps-réel de signaux physiologiques [1] [2]. Néanmoins, nous n'avons pas retenu cette solution car elle présente l'inconvénient majeur d'imposer l'ajout de capteurs supplémentaires (i.e. électrodes dans le cas de l'ECG) sur le patient, qui est déjà monitoré avec un système clinique. Le temps de manipulation supplémentaire pour le personnel soignant et la complexité réglementaire que cette solution engendre sont aussi des obstacles.

La deuxième solution permet de s'affranchir de l'ajout d'une partie matérielle supplémentaire ainsi que de l'ajout de nouveaux capteurs. Cependant, pour des raisons évidentes, la modification du logiciel d'un dispositif médical requiert une interaction étroite avec les industriels concepteurs du système et se heurte à de nombreuses barrières réglementaires. Même si cette approche

a été déjà appliquée au laboratoire dans le domaine des pacemakers, nous n'avons pas opté pour cette option dans le cadre du monitoring en USIN.

La dernière solution est un bon compromis entre les 2 précédentes. Aucun capteur supplémentaire n'est ajouté et le dispositif médical n'a pas à être modifié. C'est donc cette solution qui a été retenue. La première spécification importante a concerné le choix du dispositif de monitoring qui serait compatible avec notre logiciel. Le marché des dispositifs de monitoring est composé de plusieurs concurrents (Philips, GE, Drager, Nihon Kohden, Fukuda, etc.). Nous avons décidé de développer notre solution pour les moniteurs Philips de la gamme IntelliVue (présentation détaillée des fonctionnalités en [3]) pour plusieurs raisons :

- Philips est leader sur le marché français et européen.
- Les hôpitaux partenaires du LTSI (Rennes, Nantes, Angers, Tours, Lille...) sont équipés de moniteurs de la gamme IntelliVue.
- Un module d'export, permettant de dialoguer avec les moniteurs IntelliVue, est commercialisé par Philips. Par l'intermédiaire d'un protocole de communication propriétaire Philips, il est possible d'obtenir :
 1. Les différents signaux physiologiques enregistrés à leur échantillonnage d'origine.
 2. Les valeurs des variables simples liées à ces signaux.
 3. Les données démographiques du patient renseignées par le personnel soignant.
 4. Les informations sur les éventuelles alarmes.

À notre connaissance, deux solutions permettent actuellement d'extraire les données physiologiques acquises depuis les dispositifs Philips IntelliVue :

- a. Research Data Exporter : Philips a développé son propre logiciel d'export de données physiologiques appelé "*Research Data Exporter*" (RDE). Cette solution présente l'inconvénient de récupérer des signaux sous-échantillonnés, inutilisables pour des études de VFC poussées.
- b. RECAN : le logiciel "*REal time CArdiovascular ANalysis*" (RECAN) développé par Alpha-2 [4], permet l'extraction des données depuis un moniteur Philips IntelliVue via le module d'export. Après plusieurs tests réalisés, son manque de fiabilité sur des périodes d'enregistrement très longues nous a dissuadés de l'utiliser pour un monitoring de longue durée. De plus, étant une application fermée, elle empêchait d'emblée

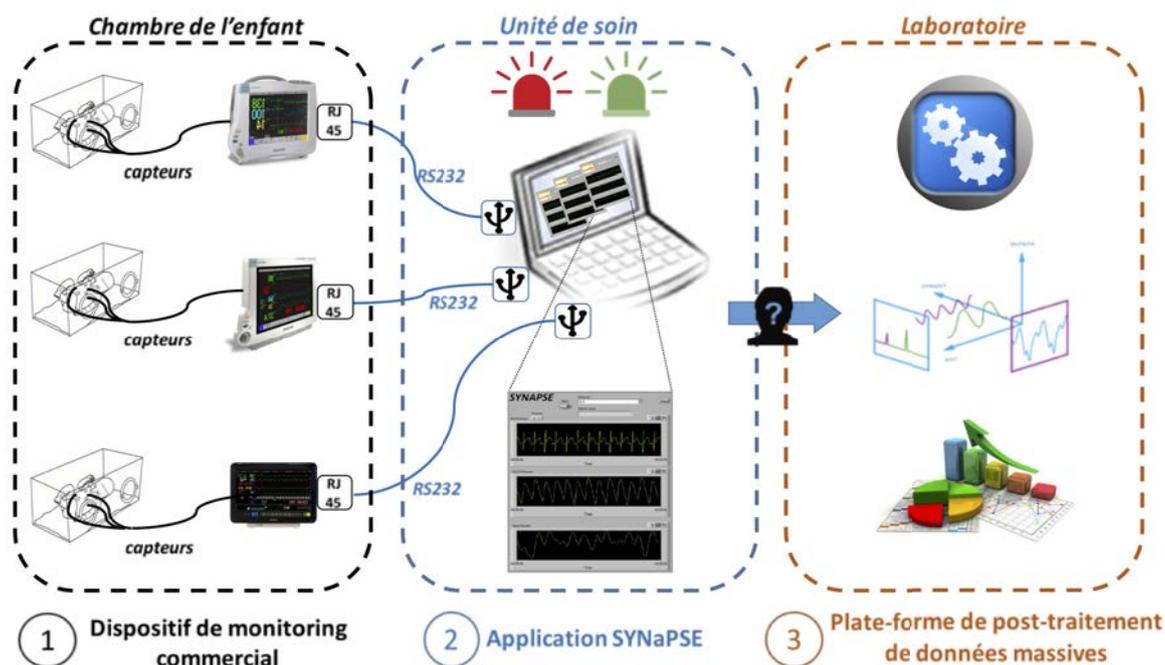


FIGURE 5.1: Schéma général de la plate-forme de recherche translationnelle proposée au sein d'une USIN. On peut observer ses principaux composants : 1) le dispositif de monitoring commercial, 2) l'application SYNAPSE pour l'acquisition et le traitement local de signaux et 3) une plate-forme de post-traitement de données massives.

l'intégration d'algorithmes de traitement au sein du logiciel de récupération de données.

Il a donc été décidé de développer notre propre solution, l'application SYNAPSE (*SYstem for Noninvasive Physiological Signal Explorations*).

5.1.1 Description générale de la plate-forme

L'architecture proposée pour la recherche translationnelle en USIN est représentée en Fig. 5.1. Elle est composée de trois éléments principaux : 1) un dispositif de monitoring commercial (Philips IntelliVue), 2) l'application SYNAPSE et 3) une plate-forme de post-traitement de données massives. Cette section présente une description succincte de chaque élément.

1. Dispositif de monitoring commercial : c'est un moniteur Philips de la gamme IntelliVue (voir Fig. 5.2), il constitue une solution de monitoring physiologique complète, à la fois flexible et modulaire, conçue pour s'adapter à un large éventail de besoins, matérialisé par la possibilité de recueillir un grand nombre de signaux physiologiques différents (ECG, SpO₂, respiration, pression artérielle non invasive, CO₂, etc.) [3]. Le

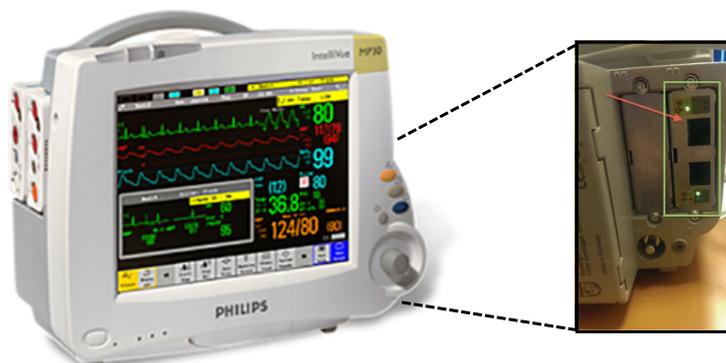


FIGURE 5.2: Image représentant conjointement un moniteur Philips IntelliVue MP30, couramment utilisé en clinique, et une carte d'export MIB/RS232 (cadre vert) équipant celui-ci. Via son port RJ45 (flèche rouge), elle permet une communication entre un client et le moniteur Philips.

moniteur est équipé d'une carte d'export MIB/RS232, permettant la communication avec un dispositif client, via une communication série sur port RJ45 (voir Fig. 5.2).

2. Application de sauvegarde et de traitement local de signaux (SYNaPSE) : elle est exécutée depuis un ordinateur situé au centre de l'unité de soins, à l'extérieur des chambres des patients (Fig. 5.3). Cet ordinateur est relié aux moniteurs Philips IntelliVue des différentes chambres du service de soins intensifs au moyen d'un ensemble de liaisons série RS232. L'application SYNaPSE présente également une interface Homme-Machine afin de fournir au personnel soignant les informations pertinentes calculées par les outils de statistique et de traitement du signal.
3. Plate-forme de post-traitement de données massives : elle permet l'analyse des signaux physiologiques fournis par SYNaPSE, via des méthodes statistiques et de traitement du signal complexes, afin d'en extraire des informations cliniques pertinentes. L'application de ces méthodes est réalisée sur de puissants clusters de calculs, à l'extérieur de l'USIN (classiquement au sein du laboratoire), après une anonymisation des données patient. La logique préconisée est d'analyser hors-ligne une grande quantité de données afin de déterminer avec une importante puissance statistique les indicateurs pertinents, puis d'ensuite implémenter les algorithmes nécessaires au calcul de ces indicateurs en temps réel dans SYNaPSE, pour une utilisation temps réel continue.

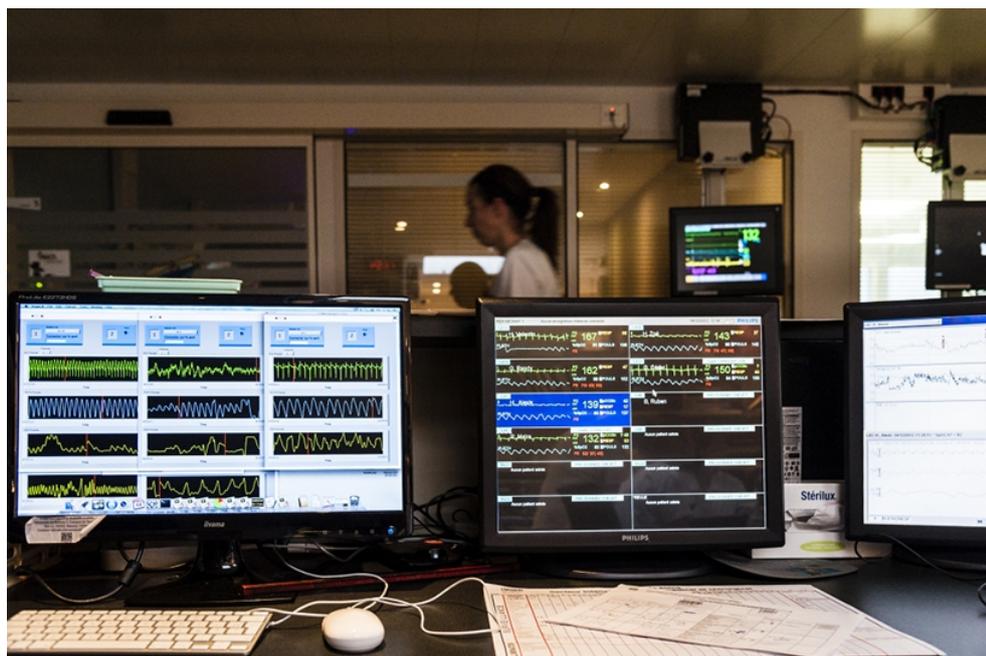


FIGURE 5.3: Photo capturée au sein du service de réanimation néonatale de l'hôpital Sud de Rennes [5]. L'écran à gauche présente l'application SYNAPSE en fonctionnement. Au centre, l'écran correspond à la centrale proposée par Philips, permettant d'afficher les signaux physiologiques de tous les moniteurs Philips IntelliVue de l'USIN sur un unique écran, mais sans possibilité de sauvegarde ni de traitement local. Au fond, les baies vitrées correspondent aux chambres des nouveau-nés.

5.2 Description de l'application SYNAPSE

L'application SYNAPSE permet de réaliser différentes tâches :

- Acquisition de signaux physiologiques.
- Sauvegarde de signaux physiologiques.
- Affichage de signaux physiologiques.
- Application de méthodes de traitement du signal en temps réel.

Le logiciel SYNAPSE est développé sous LabView et est composé de quatre modules distincts (initialisation, acquisition, affichage, traitement). Une caractéristique centrale de cette application est son caractère asynchrone, intégrant différents files de calcul qui permettent d'exécuter de façon concurrente les différents modules. Cette implémentation asynchrone prend la forme d'un échange de type producteur-consommateur, implémenté au moyen de files d'attente pour préserver l'ordre de réception des données.

Cette application logicielle étant prédestinée à une utilisation sur de très

longues périodes en milieu hospitalier, un soin particulier a été accordé à la gestion des erreurs potentielles pouvant apparaître suite à des actions du personnel soignant (extinction du moniteur, déconnexion des capteurs lors des soins ...). L'outil proposé est robuste et fonctionne en autonomie. De plus, l'architecture du logiciel, organisée en bloc, permet une grande modularité, rendant ainsi l'intégration de fonctions supplémentaires très aisée. Dans la suite de cette section, les principales fonctions et spécificités de chaque module de l'application sont décrites de façon simplifiée.

- Module d'initialisation : il permet d'établir la communication série RS232 *full-duplex* avec le port spécifié par l'utilisateur, elle est configurée à 115200 bauds, avec 1 bit de stop, pas de parité ni de contrôle de flux. L'ensemble de la communication série est gérée via l'utilisation d'une bibliothèque développée en C (au sein du laboratoire) et appelée depuis LabView. En cas de rupture imprévue de la communication série, une nouvelle tentative de communication est amorcée.
- Module de communication : il est chargé de la gestion du protocole de communication propriétaire Philips entre le logiciel et le moniteur. Il fonctionne comme une machine à états, chaque état étant lié à un stade de la communication du point de vue du logiciel. Chaque étape de la communication est divisée en deux stades, un stade pour l'émission de la requête, et un stade pour l'attente de la réponse. Il y a six étapes dans le protocole de communication, ce qui représente un total de douze états plus un état d'initialisation et un état d'attente passive. Une description plus détaillée de ce protocole de communication et de son intégration dans l'application est donnée en annexe C.
- Module d'acquisition : il réalise 3 tâches majeures :
 1. Parsing : à partir de la (ou les) trame(s) reçue(s) du moniteur, les données des différents signaux physiologiques sont reconstruites, ainsi que leur *timestamp*. Le principe est simple et n'appelle pas de commentaires particuliers.
 2. Zero-padding : à partir du *timestamp* récolté, on vérifie qu'aucune donnée n'a été perdue depuis la dernière itération du module "Acquisition". Si des données ont été perdues, on les remplace via la méthode de *zero-padding*.
 3. Sauvegarde : les données recueillies sont enregistrées dans un fichier binaire correspondant à chaque signal (un fichier différent pour chaque signal physiologique enregistré). Chaque fichier contient

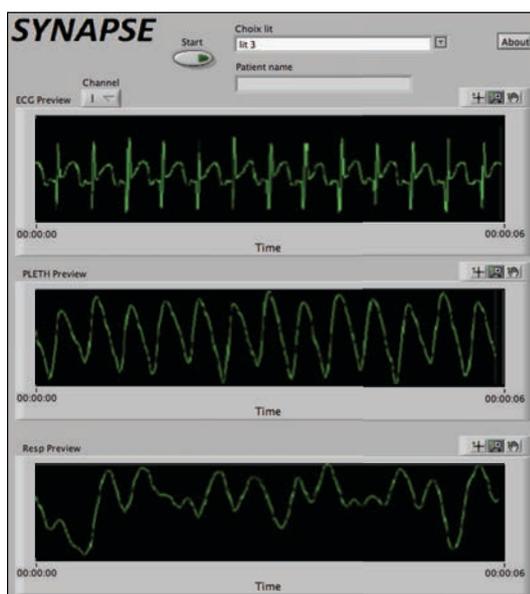


FIGURE 5.4: Illustration de l'interface d'affichage du logiciel SYNAPSE en cours de fonctionnement. Le bouton "Start" permet de démarrer ou arrêter le logiciel, l'onglet "Choix du lit" permet de sélectionner la chambre de l'USIN que l'on souhaite enregistrer. L'onglet "Channel" permet de sélectionner la dérivation de l'ECG que l'on souhaite afficher lorsque plusieurs sont acquises.

l'équivalent de 30 minutes de signal (un nouveau fichier horodaté est donc créé toutes les 30 minutes). Les données sont enregistrées sous forme de nombres binaires non signés de 16 bits, orientés selon la norme *big-endian*. La compression de ces données permet de diminuer très fortement l'espace de stockage nécessaire. Une version avec export crypté a aussi été implémentée (pour des raisons évidentes, son fonctionnement ne sera pas décrit ici).

- Module d'affichage : il réalise 2 tâches :
 1. Ajustement de l'affichage : ceci permet d'automatiser le choix de la dérivation de l'ECG à afficher (si une seule dérivation active) et de vérifier le synchronisme d'affichage des différents signaux. Cette fonction est primordiale pour le confort du personnel soignant (en vue d'une utilisation type suivi continu).
 2. Affichage des signaux dans une fenêtre dédiée comme l'illustre la Fig. 5.4.
- Module de traitement : il permet l'ajout de fonctionnalités de traitement du signal avancées, donnant le caractère translationnel au logiciel. Plusieurs méthodes proposées dans cette thèse y ont été implémentées :

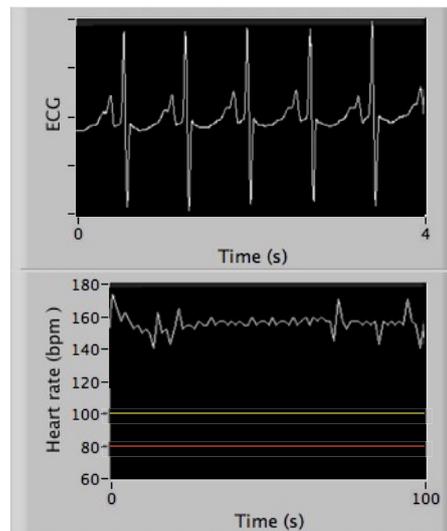


FIGURE 5.5: Aperçu du logiciel d'acquisition SYNAPSE intégrant la détection de QRS. La courbe du haut représente l'ECG et celle du bas représente la série RR calculée. Par souci de visibilité, les échelles de temps des 2 figures sont différentes. Les traits jaune et rouge représentent les seuils fixes des alarmes légères (80 bpm) et sévères (100 bpm).

1. La détection du QRS : l'algorithme MFPD décrit dans le chapitre 2, développé en C++, a été intégré au sein du logiciel SYNAPSE. Après avoir préalablement créé un *wrapper* C++ vers C, le Vi "Call Library Function" fournit par National instrument a été utilisé. Il suffit de préciser les types des entrées et sorties de la librairie à celui-ci. La Fig. 5.5 illustre le fonctionnement du MFPD en pseudo temps réel.
2. La détection de bradycardies : en utilisant le même procédé que ci-dessus, l'algorithme de fusion optimale décrit au chapitre 4 a été intégré.

5.3 Résultats

Cette section présente les résultats obtenus par la plate-forme translationnelle, elle sera axée selon deux enjeux essentiels pour la recherche clinique, à savoir :

- La création de bases de données conséquentes composées de signaux physiologiques hautes fréquences acquis en unité de soins (composants 1 et 2 de Fig. 5.2).

- L'application de méthodes de traitement du signal complexes (comme le MFPD du chapitre 2,) à partir de données acquises dans le cadre d'une étude clinique (composant 3 de Fig. 5.2).

5.3.1 Enregistrement de données physiologiques

Après une étape de vérification et validation sur des tests unitaires et d'intégration sur banc de test, le logiciel SYNAPSE a été déployé progressivement sur différents hôpitaux partenaires du LTSI. Ce logiciel est actuellement l'outil principal d'acquisition de données dans les protocoles cliniques suivants :

- Le PHRC CaressPremi : ce protocole clinique a pour objectif d'enregistrer en continu l'ECG, le signal de respiration et la pléthysmographie de l'oxymètre de pouls en USIN, au sein de trois CHU (Rennes, Angers, Lille). L'objectif est la mise au point d'indices pour la détection précoce d'infections en exploitant des marqueurs de la VFC et la variabilité respiratoire. Plus de 300 patients ont été enregistrés à ce jour, représentant au total une durée de plus de 18800 heures (\approx 783 jours) d'enregistrement des 3 signaux.
- Le protocole VarTrack : il s'agit de l'enregistrement continu de l'ECG, de la pression intracrânienne et de la pléthysmographie de l'oxymètre de pouls en service de pédiatrie au CHU Sud de Rennes. L'objectif est d'étudier la relation entre les traumatismes crâniens et la variabilité cardiaque. 25 patients ont été enregistrés, représentant au total une durée de 987 heures (\approx 41 jours) d'enregistrement des 3 signaux.
- Le projet européen DigiNewB : ce projet a pour objectif de dériver des indices d'infection et de maturation des prématurés. Le logiciel SYNAPSE a servi de base à ce projet et une version embarquée dans un Raspberry Pi a été développée dans celui-ci.
- L'évaluation et le développement de dispositifs de soins respiratoires : le logiciel a été licencié au CHU de Brest, au sein duquel il est utilisé dans un protocole d'évaluation et développement de dispositifs de soins respiratoires, dans le service de réanimation d'adultes.

Les grandes quantités de données déjà enregistrées dans le cadre de ces 4 projets prouvent la fiabilité du logiciel en contexte clinique.

5.3.2 Application clinique : influence de la bilirubinémie sur les paramètres de variabilité cardiaque chez le nouveau-né prématuré

L'intérêt de la plate-forme translationnelle proposée dans ce chapitre pour caractériser un état clinique du prématuré, et donc du logiciel SYNAPSE et de ses outils d'analyse tels que le MFPD, est illustré dans cette section. L'idée est de mettre en évidence la valeur ajoutée des outils proposés dans ce mémoire. Pour le cas spécifique de cette étude, le signal physiologique utilisé sera l'ECG et l'information clinique sera le taux de bilirubine de l'enfant. Nous commencerons par décrire les enjeux cliniques, puis nous présenterons le protocole clinique utilisé pour cette étude. Il convient de préciser que le travail présenté dans ce chapitre a été mené en collaboration avec le professeur Alain Beuchée. La contribution de cette thèse concerne la mise à disposition de la plate-forme translationnelle et ses outils d'analyse.

5.3.2.1 Contexte clinique

La bilirubine est un pigment jaune présent dans la bile et en faible quantité dans le sang, il est produit principalement par la dégradation de l'hémoglobine (lors de la destruction des globules rouges). À ce stade, on l'appelle bilirubine libre ou non conjuguée. Dans le plasma, elle se lie ensuite à l'albumine, ce qui optimise sa solubilité et permet sa circulation via le sang jusqu'au foie où son catabolisme est assuré, elle est ainsi transformée en pigments biliaires qui sont réabsorbés ou éliminés dans les selles (on parle alors de bilirubine conjuguée). Presque tous les nourrissons prématurés de moins de 35 semaines d'âge gestationnel présentent des taux élevés de bilirubine, cela est principalement dû à l'immaturité des systèmes d'épuration, en particulier au niveau hépatique. Ce phénomène peut entraîner une jaunisse ou ictère néonatal (décoloration jaunâtre de la peau) [6], ou plus problématique encore, des dysfonctionnements neurologiques lorsque le taux de molécules de bilirubine non conjuguée dans le sang augmente (le potentiel de liaison de l'albumine pour la bilirubine est dépassé). Le risque étant que les molécules de bilirubine non conjuguée circulent à travers la barrière hématoencéphalique (qui n'a pas encore fini de se développer) et se lient aux tissus cérébraux [7]. Ainsi, il a été relevé que les concentrations sériques (dans le sérum, c'est-à-dire le liquide sanguin débarrassé des cellules et protéines de la coagulation) maximales de bilirubine totale (conjuguée + non conjuguée) étaient significativement plus élevées chez les enfants présentant des handicaps mineurs et majeurs que chez les enfants présentant un développement neurologique normal ($p=0.02$) [8]. Une augmentation constante de la prévalence (+30%) des handicaps a été observée

pour chaque augmentation de $50 \mu\text{mol/L}$ ($2,9 \text{ mg/dL}$) de la concentration sérique maximale totale de bilirubine [8]. Le monitoring de cette constante apparaît donc comme un enjeu majeur pour la santé de l'enfant. Afin de réduire ce taux, et donc les conséquences qui en découlent, des traitements par photothérapie (traitement à l'aide d'un rayonnement électromagnétique non ionisant, classiquement la lumière) ou transfusion sont utilisés. L'application ou non de ces traitements est déterminée par des relevés de bilirubines obtenus à partir de prélèvements sanguins à différents moments de la journée. Cette méthode présente deux inconvénients majeurs, elle est invasive et non continue. L'objectif de cette étude sera d'estimer l'influence de l'hyperbilirubinémie sur le système nerveux autonome.

5.3.2.2 Protocole clinique

Ce travail a été réalisé dans le cadre d'une étude prospective observationnelle, au sein du PHRC multicentrique CaressPremi (§5.3.1). Tous les nourrissons admis au sein de l'USIN du CHU de Rennes entre novembre 2012 et avril 2014, nés entre 25 et 33+6/7 semaines d'âge gestationnel, dont le poids à la naissance était supérieur à 500 g et dont l'âge postnatal dépassait 3 jours, étaient admissibles. Pour chaque nourrisson, un avis de non-opposition a été obtenu des parents avant l'inclusion. Les relevés de bilirubine sérique effectués, ainsi que l'ensemble des soins, ne différaient pas de ceux habituellement appliqués en USIN. Pour chaque nouveau-né, des échantillons sanguins ont été prélevés et les concentrations de bilirubine non conjuguée et totale ont été déterminées et relevées. Les périodes de photothérapie, d'alimentation ou de contact cutané (peau à peau) ont elles aussi été annotées. L'enregistrement continu des signaux ECG des enfants a commencé au troisième jour après la naissance dans l'USIN.

5.3.2.3 Analyse des signaux

Les segments de données ECG de deux heures entourant chaque relevé de bilirubine (une heure avant et une heure après le prélèvement) ont été extraits depuis l'ensemble des données acquises avec le logiciel SYNAPSE. Un total de 90 signaux ECG, enregistrés sur 42 prématurés (voir tableau 5.1), ont été utilisés. La série RR de ceux-ci a été calculée en utilisant une version préliminaire du MFPD (voir chapitre 2). Parmi ces deux heures, une période stationnaire de 30 minutes a été sélectionnée en utilisant la méthode décrite en [9]¹. Au sein de cette période de 30 minutes, le segment de 2 minutes le plus stationnaire (pertinent pour observer l'influence du système nerveux autonome)

1. La méthode proposée au chapitre 3 n'était pas encore aboutie lors de cette étude.

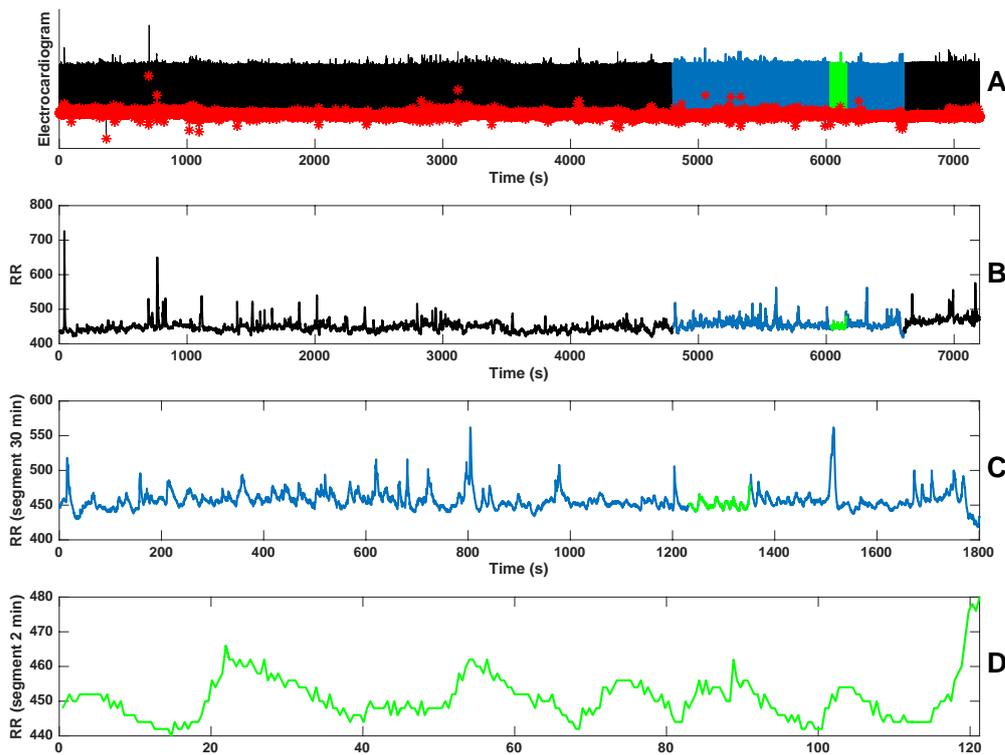


FIGURE 5.6: Illustration de la sélection des périodes de 2 (en vert) et 30 minutes (en bleu) à partir de l'ECG de 2 heures. Le panneau 1 illustre l'ECG complet (2 heures) et les détections QRS sur celui-ci (en rouge). Le panneau B montre la série RR dérivée à partir de ces détections. Le panneau C illustre la période de 30 minutes sélectionnée sur l'ensemble de la série RR. Enfin, le panneau D représente la période de 2 minutes sélectionnée au sein de la série RR de 30 minutes.

a été extrait. L'ensemble des paramètres de VFC décrits en §1.3.5 (Moyenne, RMSSD, LF, HF, SampEn, α_1 , α_2) ont été calculés sur ces segments de 2 minutes, hormis les paramètres AC et DC qui ont été calculés sur la période de 30 minutes (sensibilité moindre aux erreurs de détection).

5.3.2.4 Analyse statistique

L'objectif est de montrer que la bilirubine peut être associée à une variation de certains paramètres de VFC, qui pourront être utilisés ultérieurement comme indice de monitoring. Pour cela, les marqueurs de VFC ont été considérés comme des variables dépendantes. La bilirubine non conjuguée (UB) a été vue comme la variable explicative. La corrélation entre les indicateurs de VFC et la variable explicative a été calculée via les coefficients de corrélation de Spearman et visualisée à l'aide de diagrammes bivariés.

Les valeurs de probabilités P inférieures à 0,05 ont été considérées comme significatives.

TABLE 5.1: *Caractéristiques des enfants inclus dans la base.*

| | No (% de la cohorte étudiée), (n=42) |
|---|--------------------------------------|
| Mère à la naissance de l'enfant | |
| Corticostéroïdes prénatals | 37 (92.5) |
| Accouchement césarien | 30 (75) |
| Chorioamnionite | 7 (17.5%) |
| Caractéristiques des enfants | |
| Sexe (homme/femme) | 23/19 |
| Poids à la naissance (g) | 1175 [1001;1345] |
| Poids à la naissance Z-score | 0.34 [-0.48;0.72] |
| Corticostéroïdes prénatals | 48 (92) |
| Accouchement césarien | 41 (79) |
| Pathologies associées/traitement à l'inscription | |
| Score Apgar à 1 min | 6.50 [4.75;8.25] |
| Traitement par surfactant | 36 (90) |
| Dysplasie broncho-pulmonaire | 9 (22.5) |
| Septicémie à apparition précoce | 7 (17.5) |
| Septicémie à apparition tardive | 17 (42.5) |
| Traitement pour le canal artériel | 6 (15) |
| Rétinopathie sévère | 9 (22.5) |
| Entérocolite nécrosante | 4 (10) |

5.3.2.5 Résultats de l'étude

Le tableau 5.2 montre la corrélation entre le taux de bilirubine et les paramètres de VFC. On peut observer que seul les paramètres α_2 et S_pE_n sont corrélés négativement avec le taux de bilirubine.

TABLE 5.2: Caractéristiques des différentes variables utilisées ainsi que corrélation de Spearman et p-valeur entre le taux de bilirubine et les marqueurs de VFC.

| | Médiane (1 ^{er} Q; 3 ^{ième} Q) | UB | |
|---------------------------------|--|-------|----------|
| | | r | p-valeur |
| UB ($\mu\text{mol/L}$) | 89.0 [69.0;114] | | |
| Moyenne (ms) | 404[387;429] | 0.25 | 0.32 |
| SD (ms) | 3.80 [2.56;5.14] | 0.62 | 0.01 |
| Asymétrie | 0.26 [-0.05;0.68] | 0.43 | 0.08 |
| RMSSD | 2.90 [2.18;3.76] | 0.45 | 0.06 |
| LF ($10^3 \cdot \text{ms}^2$) | 3.99 [1.90;7.09] | 0.63 | 0.01 |
| HF ($10^3 \cdot \text{ms}^2$) | 5.38 [3.13;18.6] | 0.22 | 0.38 |
| LF :HF | 0.55 [0.19;1.19] | 0.68 | 0.00 |
| SD1 (ms) | 2.05 [1.54;2.66] | 0.45 | 0.06 |
| SD2 (ms) | 4.62 [3.26;6.96] | 0.61 | 0.01 |
| α_1 | 1.46 [1.37;1.50] | 0.52 | 0.03 |
| α_2 | 0.96 [0.85;1.04] | -0.85 | 0.00 |
| $S_p E_n$ | 0.59 [0.39;0.91] | -0.40 | 0.10 |
| DC (ms) | 0.47 [0.23;0.83] | 0.76 | 0.00 |
| AC (ms) | 0.25 [0.10;0.54] | 0.74 | 0.00 |

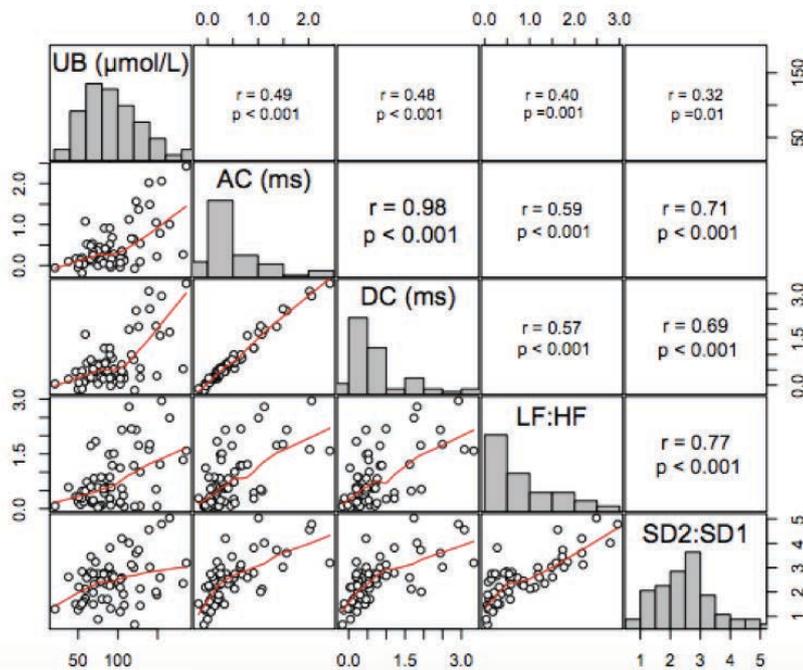


FIGURE 5.7: Dans les panneaux supérieurs situés à droite, les coefficients de corrélation de Spearman pour AC, DC, ainsi que les rapports LF :HF et SD2 :SD1, sont représentés. Sur les panneaux inférieurs situés sur le bord gauche, les valeurs des marqueurs de VFC sont représentées en fonction des taux de bilirubine (en $\mu\text{mol/L}$) relevés après 3 jours d'âge postnatal, les droites rouges correspondent aux régressions isotoniques des données.

La Fig. 5.7 montre des distributions fortement asymétriques des paramètres de VFC et représente conjointement la corrélation entre les taux de bilirubine (en $\mu\text{mol}/L$ relevés après 3 jours d'âge postnatal) et ceux-ci. L'analyse des résultats montrent que les valeurs des paramètres de VFC augmentent avec le taux de bilirubine. Cette étude semble indiquer que le taux de bilirubine impacte la variabilité cardiaque de l'enfant, ou, tout du moins, qu'une forte corrélation existe entre ces deux variables.

5.3.2.6 Perspectives de l'étude

Cette analyse préliminaire montre des résultats intéressants. Les perspectives à donner à ce travail s'orienteront vers la prise en compte des facteurs confondants (âge postnatal, comorbidité, etc.) sur des volumes de données plus importants.

5.4 Conclusion

La plate-forme translationnelle présentée dans ce chapitre, intégrant l'application SYNAPSE, permet à la fois l'acquisition, l'affichage, la sauvegarde et le traitement en temps réel de données physiologiques sur de très longues durées au sein des USIN. Le MFPD (chapitre 2) et le détecteur de bradycardies (chapitre 4) ont été intégrés à la plate-forme. L'algorithme de segmentation de périodes fiables, décrit dans le chapitre 3, le sera prochainement. La robustesse de la plate-forme proposée a été montrée au travers de différents projets (PHRC CaressPremi, protocole VarTrack, projet européen DigiNewB, etc.). En effet, SYNAPSE a permis le recueil de très importantes quantités de données (plus de 800 jours d'enregistrement) pour ceux-ci. Un exemple de faisabilité et d'exploitation clinique a également été introduit à la fin de ce chapitre au travers d'une étude, menée en collaboration le professeur Alain Beuchée, s'intéressant à l'influence de la bilirubinémie sur les paramètres de variabilité cardiaque chez le nouveau-né prématuré.

Bibliographie

- [1] Julio Cruz. Système multi-agents de monitoring appliqué aux soins néonataux. PhD thesis, LTSI (Université de Rennes I, France), GBBA (Université Simon Bolivar, Venezuela), Janvier 2007.
- [2] A.I. Hernández, G. Guerrero, D. Feuerstein, L. Graindorge, D. Perez, A. Amblard, P. Mabo, J.-L. Pépin, and L. Senhadji. Pasithea : An integrated monitoring and therapeutic system for sleep apnea syndromes based on adaptive kinesthetic stimulation. IRBM, 37(2) :81 – 89, 2016. TecSan 2012.
- [3] Philips. Intellivue patient monitor mx800 mp2/5/20/30/40/50/60/70/80/90 mp5t/mp5sc/x2 cableless measurements rev. a. Technical report, 2010.
- [4] A Cividjan. Real time cardiovascular analysis (reca), 2012.
- [5] Patrice Latron. Inserm, prématurité ces bébés qui arrivent trop tôt, 2018.
- [6] Vinod K. Bhutani, Ronald J. Wong, and David K. Stevenson. Hyperbilirubinemia in preterm neonates. Clinics in Perinatology, 43(2) :215 – 232, 2016. Neonatal Hyperbilirubinemia in Preterm Neonates.
- [7] Vinod K. Bhutani and Ronald.J Wong. Hyperbilirubinemia in the preterm infant (less than 35 weeks gestation). UpToDate, 2017.
- [8] Margot van de Bor, Thea M. van Zeben-van der Aa, S. Pauline Verloove-Vanhorick, Ronald Brand, and Jan H. Ruys. Hyperbilirubinemia in preterm infants and neurodevelopmental outcome at 2 years of age : Results of a national collaborative survey. Pediatrics, 83(6) :915, 06 1989.
- [9] M. J. Gaitan-Gonzalez, S. Carrasco-Sosa, R. Gonzalez-Camarena, and O. Yanez-Suarez. Effect of considering constant variance time-frequency autoregressive models for hrv analysis. In 2006 International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, pages 1792–1795, Aug 2006.

Conclusion et perspectives

La surveillance des nouveau-nés prématurés placés en unité de soins intensifs a conduit à la notion de monitoring et à l'acquisition de nombreux signaux physiologiques. Si ces informations sont bien utilisées pour le diagnostic et la prévention des situations d'urgence, force est de constater qu'à ce jour, elles le sont beaucoup moins dans un objectif prédictif [1]. Il n'en reste pas moins que les corrélations entre état clinique du nouveau-né et marqueurs statistiques calculés à partir de la VFC ont été démontrées [2][3][4] sur des protocoles bien établis. Seulement, au regard de l'importance des conclusions tirées dans ces études, très peu d'applications directes de ces résultats ont été transposées au domaine clinique. La difficulté d'extraction d'informations fiables en temps réel, sans aucun contrôle visuel, à partir de signaux non stationnaires, en est vraisemblablement la cause. Il était donc nécessaire de développer des méthodes robustes, adaptées au contexte des USIN et du temps réel. Ce mémoire de thèse visait donc à proposer *i*) un ensemble de méthodes génériques appliquées à la variabilité cardiaque, mais capable d'être adaptées à d'autres constantes physiologiques telles que la respiration et *ii*) à faciliter l'introduction de ces méthodes en contexte clinique.

C'est dans ce contexte que nous avons proposé un détecteur générique, probabiliste et multicaractéristique d'événements (MFPD). Une implémentation spécifique au cas de la détection du QRS de l'ECG a été décrite. Ce détecteur repose sur l'exploitation des distributions de différentes caractéristiques obtenues depuis le signal ECG d'origine. Son principe s'appuie sur la sélection de différents candidats et l'extraction de leurs caractéristiques. Pour chacune d'entre elles, une probabilité a posteriori (le candidat est un QRS ou non) est calculée, puis combinée au sein d'un nœud de fusion centralisée permettant une pondération adaptative temps réel. Ce dernier est basé sur l'utilisation de

la divergence de Kullback-Leibler (KLD).

Sous-jacente au développement de ce détecteur, nous avons proposé une méthode d'estimation temps réel du KLD entre deux distributions normales généralisées dans le cadre général (avec des moyennes différentes). Cette méthode offre un coût de calcul raisonnable, rendant son utilisation possible au sein du MFPD. En comparaison avec deux méthodes de référence de la littérature, le MFPD obtient des résultats significativement supérieurs, tout particulièrement en contexte bruité. Le critère d'erreur mesuré de 20.91% est bien inférieur aux 29.02 % obtenus par une méthode basée sur la transformée en ondelettes et aux 33.08% pour l'algorithme de Pan&Tompkins.

Bien que l'utilisation du MFPD soit intéressante, l'exploitation directe des intervalles RR pour l'analyse de la variabilité cardiaque reste délicate car entachée d'erreurs.

Une stratégie classiquement utilisée consiste à i) sélectionner un segment de quelques minutes correspondant à la série RR (différences en temps des QRS successifs) la plus stationnaire ou la plus fiable, au sein d'un enregistrement de plus longue durée, et ii) à calculer les indices de VFC sur celle-ci. Nous avons proposé ici une méthode qui segmente ces périodes de confiance maximale en associant la dynamique de l'information probabiliste. Celle-ci est calculée en combinant des informations concernant le signal ECG de base (au travers des probabilités) et le résultat de la détection (les séries RR). Cette association est intéressante. Sur les périodes sélectionnées, la fiabilité des détections du QRS est fortement améliorée par comparaison à deux approches de la littérature basées sur l'analyse du kurtosis et de la mobilité respectivement. Générique, facile à implémenter et avec un coût de calcul raisonnable, cette approche offre des perspectives prometteuses pour des situations de monitoring complexes.

Disposant d'un détecteur de QRS fiable, nous nous sommes alors intéressés à la détection précoce des épisodes d'apnée-bradycardie chez les nouveau-nés prématurés. Ces derniers mettent en danger sa vie et son devenir. Ils sont en partie responsables de rétinopathies, d'altérations de la croissance, de troubles respiratoires et de troubles neurodéveloppementaux. C'est pour répondre à cet objectif que l'évaluation comparée de plusieurs méthodes de détection d'apnées-bradycardies a été proposée au travers d'un protocole de recherche clinique multicentrique. L'étude menée a permis de montrer qu'un détecteur de changement abrupt, basé sur une méthode de type *cumsum*, offre le meilleur compromis entre fiabilité et précocité.

Une dernière contribution importante de ce travail est la proposition d'une

plate-forme translationnelle. Basée sur le logiciel d'acquisition SYNAPSE, elle permet l'extraction, l'affichage et la sauvegarde de données physiologiques en grande quantité et de façon non invasive. Son architecture modulaire facilite l'intégration de méthodes avancées de traitement du signal, et donc la translation des nouveaux outils élaborés en recherche vers l'utilisation clinique. Le MFPD et la méthode de fusion optimale pour la détection de bradycardies ont été les premières fonctionnalités supplémentaires ajoutées. Une étude centrée sur l'influence de la bilirubine sur la variabilité cardiaque, menée en collaboration avec le professeur Alain Beuchée, a permis de montrer l'intérêt clinique de cette plate-forme.

Si au cours de ce mémoire nous avons montré l'impact des approches proposées, il n'en reste pas moins que plusieurs améliorations peuvent d'ores et déjà être envisagées.

Le détecteur MFPD, actuellement implémenté pour une seule dérivation de l'ECG, peut facilement être étendu à plusieurs dérivations ou à d'autres signaux. En effet, l'utilisation du nœud de fusion adaptatif, reposant sur un cadre théorique bayésien, offre la possibilité d'ajouter des informations de natures différentes. Une première amélioration de la robustesse de détection est attendue grâce à l'intégration d'autres signaux physiologiques (oxymètre de pouls, phonocardiographie, etc.) ou encore de capteurs sensibles au bruit (accéléromètre pour le bruit de mouvement, etc.). Les perspectives sont donc orientées vers l'extension et l'évaluation de la méthode proposée dans ces contextes multicanaux et multisources pour la détection du QRS. Elles concernent également la détection des cycles respiratoires, des apnées et de leur origine (centrale, mixte, obstructive).

Concernant la segmentation de périodes fiables, la méthode peut aisément être transposée à d'autres phénomènes physiologiques ou applications, par exemple la classification de battements QRS anormaux. Les perspectives à donner à ce travail concernent aussi l'exploitation des travaux antérieurs sur les modèles de Markov cachés couplés [5] menés au laboratoire.

En ce qui concerne le détecteur de bradycardies basé sur le changement abrupt de la série RR, les résultats obtenus sont très satisfaisants en comparaison avec un dispositif industriel utilisé en clinique. Les travaux futurs à mener ont pour objectif de s'intéresser à l'apnée (souvent à l'origine de la bradycardie) et la désaturation engendrée, et donc d'adjoindre les informations des autres signaux classiquement monitorés (respiration et saturation en oxygène).

L'ultime étape consistera à enrichir les marqueurs statistiques disponibles en temps réel au sein de SYNAPSE, et de suivre et estimer, à partir de la

fusion de ces marqueurs, la santé du nouveau-né. Sur un plan méthodologique, l'ensemble de ces perspectives offre au cadre bayésien de nouvelles orientations pour le monitoring temps réel.

Bibliographie

- [1] J. R. Moorman, D. E. Lake, and M. P. Griffin, “Heart rate characteristics monitoring for neonatal sepsis,” IEEE Transactions on Biomedical Engineering, vol. 53, pp. 126–132, Jan 2006.
- [2] H. L. Leistner, G. G. Haddad, R. A. Epstein, T. L. Lai, M. A. F. Epstein, and R. B. Mellins, “Heart rate and heart rate variability during sleep in aborted sudden infant death syndrome,” The Journal of Pediatrics, vol. 97, no. 1, pp. 51 – 55, 1980.
- [3] A. Beuchée, G. Carrault, J. Y. Bansard, E. Boutaric, P. Bétrémieux, and P. Pladys, “Uncorrelated randomness of the heart rate is associated with sepsis in sick premature infants,” Neonatology, vol. 96, no. 2, pp. 109–114, 2009.
- [4] P. Faye, J. De Jonckheere, R. Logier, E. Kuissi, M. Jeanne, T. Rakza, and L. Storme, “Newborn infant pain assessment using heart rate variability analysis,” 2010.
- [5] G. Montazeri, S. Masoudi, M. Shamsollahi, A. Beuchée, P. Pladys, D. Ge, and A. I. Hernández, “Coupled hidden markov model-based method for apnea bradycardia detection,” IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, vol. 20, pp. 527–538, March 2016.

Application of the Karush-Kuhn-Tucker on the MAP of Beta distribution

A.1 About the KKT

Consider the non-linear optimization problem : maximize $f(x), \mathbb{R}^n \rightarrow \mathbb{R}$ (the cost function) subject to m inequality constraints and l equality constraints :

$$g_i(x) \leq 0, \text{ for } i=1, \dots, m$$

$$h_j(x) = 0, \text{ for } j=1, \dots, l.$$

Suppose further that both the objective function $f(x)$ and the constraint functions $g_i(x), h_j(x)$ are continuously differentiable at a point \tilde{x} . If \tilde{x} is a local maximum of $f(x)$ that satisfies some regularity conditions, then there exist the KKT multipliers :

$\mu_i \in \mathbb{R}, i = 1, \dots, m$ and $\lambda_j \in \mathbb{R}, j = 1, \dots, l$, such that :

$$\nabla f(\tilde{x}) = \sum \mu_i \nabla g_i(\tilde{x}) + \sum \lambda_j \nabla h_j(\tilde{x}); \quad (\text{A.1})$$

$$g_i(\tilde{x}) \leq 0, \mu_i \geq 0, \mu_i g_i(\tilde{x}) = 0 \text{ for all } i = 1, \dots, m \quad (\text{A.2})$$

$$h_j(\tilde{x}) = 0 \text{ for all } j = 1, \dots, l \quad (\text{A.3})$$

We note that in the particular case of $m = 0$, the KKT conditions are reduced to the Lagrange conditions. Typically, if both g_i and h_j are affine functions (the case of MLE for the beta distribution), then no other condition is needed.

A.2 MAP for the Beta distribution

We derive here the numerical method to achieve the maximum-likelihood estimator (MLE) and MAP estimator given N independent samples of the Beta distribution, whose probability density function writes :

$$P(x; \alpha, \beta) = \frac{1}{B(\alpha, \beta)} x^{\alpha-1} (1-x)^{\beta-1} \mathbb{1}_{0 \leq x \leq 1}.$$

where $B(\alpha, \beta)$ is a normalization constant. For the MLE, the function to maximize is the joint log-likelihood function :

$$\begin{aligned} f(\alpha, \beta) &= \sum_{i=1}^N \log P(x_i; \alpha, \beta) = (\alpha - 1)X \\ &\quad + (\beta - 1)Y - N \log B(\alpha, \beta), \end{aligned}$$

where the sufficient statistics (X, Y) are :

$$X = \sum_{i=1}^N \log x_i, \quad Y = \sum_{i=1}^N \log(1 - x_i).$$

In a Bayesian setting to avoid the dirac-like shape of the beta distribution, a prior law can be added :

$$P(\alpha, \beta) \propto B(\alpha, \beta)^K e^{-a\alpha} e^{-b\beta} \text{ for } K < N, a, b \in \mathbb{R}^+. \quad (\text{A.4})$$

The objective function to achieve the MAP estimator becomes :

$$f^*(\alpha, \beta) = \alpha(X-a) + \beta(Y-b) - (N-K) \log B(\alpha, \beta) + C^t \quad (\text{A.5})$$

for which inequality constraints are :

$$g_1 = \epsilon - \alpha \leq 0, \quad g_2 = \epsilon - \beta \leq 0$$

where $\epsilon > 0$ is close to zero to form a closed space. Note that these constraints are affine functions to satisfy the regularity conditions in the KKT. We thus search the solution of :

$$\begin{aligned} F_1(\mathbf{z}) &= (X - a) - (N - K) \left(\psi(\tilde{\alpha}) - \psi(\tilde{\alpha} + \tilde{\beta}) \right) + \tilde{\mu}_1 = 0, \\ F_2(\mathbf{z}) &= (Y - b) - (N - K) \left(\psi(\tilde{\beta}) - \psi(\tilde{\alpha} + \tilde{\beta}) \right) + \tilde{\mu}_2 = 0, \\ \epsilon - \tilde{\alpha} &\leq 0, \quad \tilde{\mu}_1 \geq 0, \quad F_3(\mathbf{z}) = \tilde{\mu}_1(\epsilon - \tilde{\alpha}) = 0, \\ \epsilon - \tilde{\beta} &\leq 0, \quad \tilde{\mu}_2 \geq 0, \quad F_4(\mathbf{z}) = \tilde{\mu}_2(\epsilon - \tilde{\beta}) = 0, \end{aligned} \quad (\text{A.6})$$

$$\epsilon - \tilde{\beta} \leq 0, \quad \tilde{\mu}_2 \geq 0, \quad F_4(\mathbf{z}) = \tilde{\mu}_2(\epsilon - \tilde{\beta}) = 0, \quad (\text{A.7})$$

where $\psi(\cdot)$ represents the di-gamma function.

We apply the Newton Raphson method on $F(\mathbf{z}) = [F_1, F_2, F_3, F_4]^t$ by updating iteratively :

$$\mathbf{z}^{(n+1)} - \mathbf{z}^{(n)} = -J(\mathbf{z}^{(n)})^{-1} F(\mathbf{z}^{(n)}), \quad (\text{A.8})$$

and checking the inequality constraints in (A.6) and (A.7).

We next show that $J(\mathbf{z})$ is always invertible given the inequality constraints. The Jacobian $J(\mathbf{z}) = [\frac{\partial F_i}{\partial z_j}]$ writes :

$$J(\mathbf{z}) = \left[\begin{array}{cc|cc} (N-K) \left[\begin{array}{cc} \psi^{(1)}(\alpha+\beta) - \psi^{(1)}(\alpha) & \psi^{(1)}(\alpha+\beta) \\ \psi^{(1)}(\alpha+\beta) & \psi^{(1)}(\alpha+\beta) - \psi^{(1)}(\beta) \end{array} \right] & & & |_2 \\ \hline & -\mu_1 & 0 & -\alpha & 0 \\ & 0 & -\mu_2 & 0 & -\beta \end{array} \right]$$

where $\psi^{(1)}(\cdot)$ is the tri-gamma function (second derivative of the log-gamma). Its determinant is :

$$\begin{aligned} |J(\mathbf{z})| &= \left| \left[\begin{array}{c|c} A & B \\ \hline C & D \end{array} \right] \right| = |AD - BC| = (N-K)^2 \alpha \beta \\ &\quad \left(\psi^{(1)}(\alpha)\psi^{(1)}(\beta) - (\psi^{(1)}(\alpha) + \psi^{(1)}(\beta))\psi^{(1)}(\alpha+\beta) \right) \\ &\quad + (N-K)\mu_1\beta(\psi^{(1)}(\beta) - \psi^{(1)}(\alpha+\beta)) \\ &\quad + (N-K)\mu_2\alpha(\psi^{(1)}(\alpha) - \psi^{(1)}(\alpha+\beta)) \end{aligned}$$

The second equality is due to the fact that C and D commute (i.e. $CD = DC$). From the relation

$$\psi^{(1)}(\alpha)\psi^{(1)}(\beta) > (\psi^{(1)}(\alpha) + \psi^{(1)}(\beta))\psi^{(1)}(\alpha+\beta)$$

it can be verified that $|J(\mathbf{z})| > 0$. Thus the Jacobian matrix is always invertible.

Kulback-Leiber divergence for generalized normal distributions

Recall that the probability density of the generalized normal distribution writes :

$$P(x; \alpha, \beta, \mu) = \frac{\beta}{2\alpha\Gamma(1/\beta)} e^{-(|x-\mu|/\alpha)^\beta} \text{ for } \alpha, \beta > 0$$

Thus, the Kullback-Leibler divergence is :

$$\begin{aligned} D_{\text{KL}}(P_1 \parallel P_2) &= \int_{\mathbb{R}} \frac{\beta_p}{2\alpha_p\Gamma(1/\beta_p)} e^{-(|x-\mu_p|/\alpha_p)^{\beta_p}} \\ &\times \log \left(\frac{\frac{\beta_p}{2\alpha_p\Gamma(1/\beta_p)} e^{-(|x-\mu_p|/\alpha_p)^{\beta_p}}}{\frac{\beta_q}{2\alpha_q\Gamma(1/\beta_q)} e^{-(|x-\mu_q|/\alpha_q)^{\beta_q}}} \right) dx \\ &= \log \left(\frac{\beta_p\alpha_q\Gamma(1/\beta_q)}{\beta_q\alpha_p\Gamma(1/\beta_p)} \right) + \int_{\mathbb{R}} \frac{\beta_p}{2\Gamma(1/\beta_p)} e^{-(|x-\mu_p|/\alpha_p)^{\beta_p}} \\ &\times \left(-(|x-\mu_p|/\alpha_p)^{\beta_p} + (|x-\mu_q|/\alpha_q)^{\beta_q} \right) \frac{dx}{\alpha_p}. \end{aligned}$$

Let $t = \frac{x-\mu_p}{\alpha_p} \Leftrightarrow dx = \alpha_p dt$. Since $\alpha_p > 0$, we have :

$$\begin{aligned} D_{\text{KL}}(P_1 \parallel P_2) &= \log \left(\frac{\beta_p\alpha_q\Gamma(1/\beta_q)}{\beta_q\alpha_p\Gamma(1/\beta_p)} \right) \\ &- \int_{\mathbb{R}} \frac{\beta_p}{2\Gamma(1/\beta_p)} e^{-|t|^{\beta_p}} |t|^{\beta_p} dt \\ &+ \underbrace{\int_{\mathbb{R}} \frac{\beta_p}{2\Gamma(1/\beta_p)} e^{-|t|^{\beta_p}} (|t\alpha_p + \mu_p - \mu_q|/\alpha_q)^{\beta_q} dt}_{(*)} \end{aligned}$$

With the definition of the gamma function

$$\Gamma(t) = \int_0^{\infty} x^{t-1} e^{-x} dx \quad (\text{B.1})$$

and $\Gamma(z+1) = z \Gamma(z)$, the second term of the above equation can be further simplified :

$$\int_0^{+\infty} \frac{\beta_p}{\Gamma(1/\beta_p)} e^{-t^{\beta_p}} t^{\beta_p} dt = \frac{\Gamma(1/\beta_p + 1)}{\Gamma(1/\beta_p)} = \frac{1}{\beta_p}$$

In the following, we treat the term in (*). First define $\tilde{u} = \frac{|\mu_p - \mu_q|}{\alpha_p}$ and it can be written as :

$$\begin{aligned} (*) &= \left(\frac{\alpha_p}{\alpha_q} \right)^{\beta_q} \frac{\beta_p}{2\Gamma(1/\beta_p)} \int_{\mathbb{R}} e^{-|t|^{\beta_p}} |t + \tilde{u}|^{\beta_q} dt \\ &= k_1 \int_{\mathbb{R}} e^{-|t|^{\beta_p}} |t + \tilde{u}|^{\beta_q} dt \\ &\stackrel{t'=t/\tilde{u}}{=} k_1 \int_{\mathbb{R}} e^{-(\tilde{u}t')^{\beta_p}} |\tilde{u}(t' + 1)|^{\beta_q} \tilde{u} dt' \\ &= k_1 \tilde{u}^{\beta_q+1} \int_{\mathbb{R}} e^{-\tilde{u}^{\beta_p}|t|^{\beta_p}} |t + 1|^{\beta_q} dt \\ &= k_2 \int_{\mathbb{R}} e^{-\xi|t|^{\beta_p}} |t + 1|^{\beta_q} dt \end{aligned}$$

with $k_1 = \left(\frac{\alpha_p}{\alpha_q} \right)^{\beta_q} \frac{\beta_p}{2\Gamma(1/\beta_p)}$, $\xi = \tilde{u}^{\beta_p}$ and $k_2 = k_1 \tilde{u}^{\beta_q+1} > 0$.

Since both $|t|$ and $|t + 1|$ exist in the expression, we further decompose the integral into :

$$\begin{aligned} (*) &= k_2 \int_0^1 e^{-\xi t^{\beta_p}} \left[(t + 1)^{\beta_q} + (1 - t)^{\beta_q} \right] dt \\ &\quad + k_2 \int_1^{+\infty} e^{-\xi t^{\beta_p}} \left[(t + 1)^{\beta_q} + (t - 1)^{\beta_q} \right] dt \end{aligned}$$

Notice that when β_q is even, the two functions inside the integrals are identical since $(t - 1)^{\beta_q} = (1 - t)^{\beta_q}$. For instance, if $\beta_q = 2$:

$$\begin{aligned} &k_2 \int_0^1 e^{-\xi t^{\beta_p}} 2 [t^2 + 1] dt + k_2 \int_1^{+\infty} e^{-\xi t^{\beta_p}} 2 [t^2 + 1] dt \\ &= 2k_2 \int_0^{\infty} e^{-\xi t^{\beta_p}} [t^2 + 1] dt = \frac{2k_2}{\beta_p} \left(\frac{\Gamma(3/\beta_p)}{\xi^{3/\beta_p}} + \frac{\Gamma(1/\beta_p)}{\xi^{1/\beta_p}} \right), \end{aligned}$$

by exploiting the relation :

$$\int_0^{+\infty} e^{-\xi t^{\beta_p}} t^{\beta_q} dt = \frac{1}{\beta_p \xi^{\frac{\beta_q+1}{\beta_p}}} \Gamma \left(\frac{\beta_q + 1}{\beta_p} \right). \quad (\text{B.2})$$

This result applies also for $\beta_q = 0$ though it is supposed to be strictly positive by definition. Let's then investigate the case of $\beta_q = 2n + 1$ with $n \in \mathbb{N}$. First, for $\beta_q = 1$,

$$\begin{aligned} (*) &= k_2 \int_0^1 e^{-\xi t^{\beta_p}} (2) dt + k_2 \int_1^{+\infty} e^{-\xi t^{\beta_p}} (2t) dt \\ &= 2k_2 \left[\int_0^1 e^{-\xi t^{\beta_p}} dt + \int_1^{+\infty} e^{-\xi t^{\beta_p}} t dt \right] \\ &\stackrel{y=\xi t^{\beta_p}}{=} \frac{2k_2}{\beta_p} \left[\left(\frac{1}{\xi} \right)^{\frac{1}{\beta_p}} \int_0^\xi e^{-y} y^{\frac{1}{\beta_p}-1} dy + \left(\frac{1}{\xi} \right)^{\frac{2}{\beta_p}} \int_\xi^\infty e^{-y} y^{\frac{2}{\beta_p}-1} dy \right] \\ &= \frac{2k_2}{\beta_p} \left[\left(\frac{1}{\xi} \right)^{\frac{1}{\beta_p}} \gamma\left(\frac{1}{\beta_p}, \xi \right) + \left(\frac{1}{\xi} \right)^{\frac{2}{\beta_p}} \Gamma\left(\frac{2}{\beta_p}, \xi \right) \right] \end{aligned}$$

in which

$$\gamma(s, x) = \int_0^x t^{s-1} e^{-t} dt, \quad \Gamma(s, x) = \int_x^\infty t^{s-1} e^{-t} dt$$

are the lower and upper incomplete gamma functions respectively. Similarly, for $\beta_q = 3$, we can develop $(1+t)^3 + (1-t)^3$ and $(1+t)^3 + (t-1)^3$ respectively to get :

$$(*) = k_2 \left(\int_0^1 e^{-\xi t^{\beta_p}} (2 + 6t^2) dt + \int_1^{+\infty} e^{-\xi t^{\beta_p}} (6t + 2t^3) dt \right),$$

so that the same technique using $y = \xi t^{\beta_p}$ can be applied to coerce (*) into a sum of lower and upper incomplete gamma functions. In a similar manner as (B.2), we obtain the following relations for the incomplete gamma integrals :

$$\int_0^1 e^{-\xi t^{\beta_p}} t^{\beta_q} dt = \frac{1}{\beta_p \xi^{\frac{\beta_q+1}{\beta_p}}} \gamma\left(\frac{\beta_q+1}{\beta_p}, \xi \right), \quad (\text{B.3})$$

$$\int_1^\infty e^{-\xi t^{\beta_p}} t^{\beta_q} dt = \frac{1}{\beta_p \xi^{\frac{\beta_q+1}{\beta_p}}} \Gamma\left(\frac{\beta_q+1}{\beta_p}, \xi \right). \quad (\text{B.4})$$

To generalize, (*) is a sum of weighted gamma functions using (B.2) for even β_q whereas for odd β_q it is a sum of weighted upper and lower incomplete gamma functions using (B.3) and (B.4). In both cases, binomial coefficients of β_q -degree polynomials are needed to weight the sum.

Next we show that (*) is monotonously increasing with respect to β_q or :

$$\frac{\partial(*)}{\partial\beta_q} = k_2 \int_{\mathbb{R}} e^{-\xi|t|^{\beta_p}} |1+t|^{\beta_q} \log|1+t| dt > 0$$

in which k_2 and $e^{-\xi|t|^{\beta_p}} |1+t|^{\beta_q}$ are positive for $t \in \mathbb{R}$. $\log|1+t|$ is negative for $t \in [-2, 0]$, and positive otherwise. A sufficient condition is :

$$\int_{-2}^2 e^{-\xi t^{\beta_p}} |1+t|^{\beta_q} \log|1+t| dt > 0 \quad (\text{B.5})$$

By splitting the integral into 2 parts and letting $y = -t$ in the first part, the integral of the above inequality becomes

$$\begin{aligned} & \int_0^2 e^{-\xi y^{\beta_q}} |1 - y|^{\beta_q} \log|1 - y| dy + \int_0^2 e^{-\xi y^{\beta_q}} (1 + y)^{\beta_q} \log(1 + y) dy \\ &= \int_0^2 e^{-\xi y^{\beta_q}} \underbrace{\left(|1 - y|^{\beta_q} \log|1 - y| + (1 + y)^{\beta_q} \log(1 + y) \right)}_{G_{\beta_q}(y)} dy \end{aligned}$$

Note that the function $G_{\beta_q}(y)$ is a continuous function of y and differentiable by piece. It can be shown that $G_{\beta_q}(y) \geq 0$ for all $y \in [0, 2], \beta_q > 0$, which validates the condition in (B.5). It is then evident that (*) is a monotonously increasing function of β_q .

Protocole propriétaire Philips et machine à états

Cette annexe vise à présenter le protocole de communication spécifié par Philips, ainsi que la machine à états mise en place. Par souci de simplification, les transitions entre les différentes étapes et le contenu des trames envoyées par le moniteur sont simplifiés. Une définition complète de ce protocole est disponible en [1].

Ce protocole contient six étapes, contenant chacune une phase de requête et une phase d'acquiescement (voir Fig. C.1).

Chaque étape de la communication est donc divisée en deux :

- L'émission de la requête.
- L'attente et la lecture de la réponse.

Succinctement, les différentes étapes sont les suivantes :

1. *Association step* : au démarrage, le moniteur et le client ne communiquent pas. La première étape, l'association, est réalisée à l'initiative du client, elle permet d'entrer en communication. Elle n'est réalisée que lors de l'ouverture de la communication.
2. *MDS step* : après l'association, le moniteur informe le client de sa configuration logicielle et matérielle. Cette étape est appelée le "MDS Parsing". Elle n'est réalisée que lors de l'ouverture de la communication.
3. *Set priority list step* : suite au "MDS Parsing", le client précise au moniteur les signaux qu'il va demander par la suite. Il précise la nature des signaux, ECG par exemple, et il spécifie la fréquence d'échantillonnage

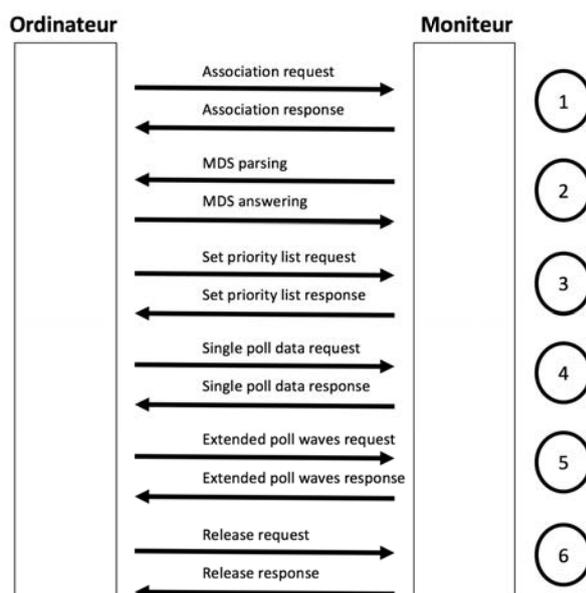


FIGURE C.1: Schéma représentant les différentes étapes du protocole de communication utilisé par les moniteurs Philips de la gamme IntelliVue.

qu'il souhaite avoir pour ces signaux (pour l'ECG, plusieurs options sont possibles, 125 ou 500 Hz). Il est également possible de demander les informations liées aux alarmes du moniteur. Cependant, cette demande n'est en aucun cas une requête pour obtenir des données. Il s'agit juste d'obtenir de la part du moniteur la confirmation qu'il est bien en mesure de nous fournir les signaux spécifiés. La réponse du moniteur indique quels signaux il est en mesure de fournir (parmi ceux demandés). Cette étape est appelée "Set Priority List".

4. *Single poll data step* : le client demande au moniteur des informations sur le patient qui utilise le moniteur. Il lui répond en envoyant le nom, la date de naissance et toutes autres informations démographiques concernant le patient dont le champ a été renseigné. Cette étape est appelée "Single Poll Data".
5. *Extend poll waves step* : le client fait la demande des signaux, et le moniteur répond en envoyant des paquets contenant des fragments de signaux.

Après avoir effectué une requête d'obtention de signaux, le moniteur fournit les signaux demandés pendant une durée de dix secondes. Si au bout de ce délai de dix secondes, le moniteur n'a pas reçu de nouvelle requête, il arrête d'envoyer les signaux et il rompt la communication. S'il

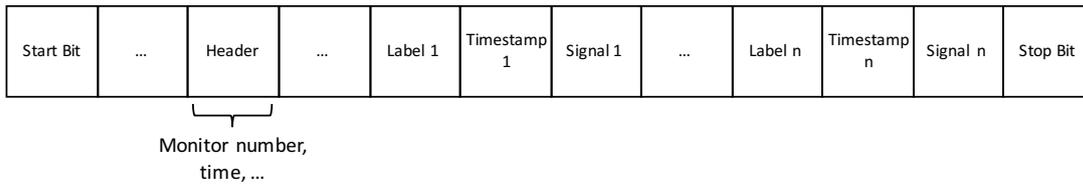


FIGURE C.2: Schéma illustrant l'organisation des trames envoyées depuis le moniteur Philips lors de l'étape "Extend poll waves response". Les pointillées correspondent à des données présentes dans la trame mais non explicitées ici par souci de simplification.

reçoit une nouvelle requête avant la fin du délai, le délai est réinitialisé, et le moniteur continue à fournir les signaux.

Les paquets contenant les signaux (codés par des entiers non-signés de 16 bits) suivent une organisation précise. Ils commencent par un *header*, contenant les d'informations permettant d'identifier le paquet (l'heure précise d'émission du paquet, numéro du moniteur, ...). Après le *header*, nous trouvons l'information recherchée, c'est à dire les fragments de signaux (généralement 256 ms). Un fragment commence par un identificateur, le *label*, permettant de faire la correspondance entre les données physiologiques présentes et le type de signal (ECG, respiration, pléthysmographie de l'oxymètre de pouls, etc), puis suit le *timestamp* qui permet d'informer de la position temporelle des données en question. Enfin, ce sont les signaux physiologiques qui sont présents. L'ensemble est illustré en Fig. C.2. Différents fragments s'enchaînent au sein du même paquet, une action de *parsing* (§5.2) est nécessaire afin de récupérer les différents signaux et leur *timestamp*.

6. *Release step* : si on souhaite clore la communication, on utilisera une "Release Request" afin que la communication ne soit pas fermée de façon brutale.

Il y a 2 phases pour chaque étape de la communication (organisée selon une machine à états) : la requête et une attente d'acquiescement. Les phases de requêtes sont très simples : émission de la requête puis attente de l'acquiescement. L'acquiescement effectue un scan des données entrantes. Trois cas de figure peuvent se produire :

- On reçoit l'acquiescement attendu, on passe vers l'étape suivante du protocole.

— On ne reçoit pas l'acquiescement attendu, on considère alors trois sous-cas :

1. le moniteur demande la fin de la communication ("Release"), on s'oriente alors vers l'étape de "Release", puis vers la première étape du protocole de communication ("Association step")
2. le nombre de tentatives (ou itérations) dépasse la limite spécifiée, on s'oriente alors vers l'étape de "Release", puis vers la première étape du protocole de communication ("Association step")
3. le nombre de tentatives ne dépasse pas la limite spécifiée, on incrémente alors le compteur et on retente la même étape.
4. On reçoit une demande de fin de communication (*Abort*) de la part du moniteur, on rompt alors la communication en passant par l'étape "Release".

Bien évidemment, dans tous les états de la machine d'état, il est prévu d'outrepasser l'étape d'attente passive si une erreur est détectée lors de la communication série.

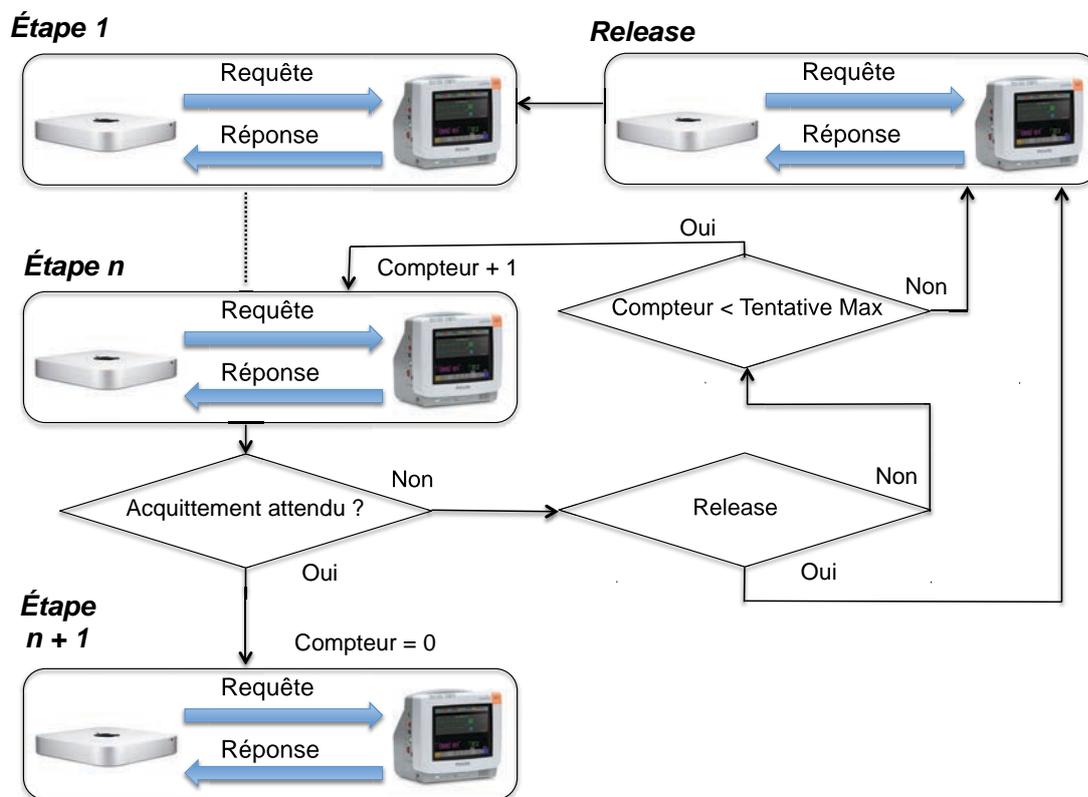


FIGURE C.3: Schéma explicitant les différents scénarios envisagés lors de l'échange requête/acquittement entre l'ordinateur Mac et le moniteur Philips.

Bibliographie

- [1] Philips, “Data export interface programming guide intellivue patient monitor and avalon fetal monitor x2, mp series, mx series, fm series,” tech. rep., Philips, Aout 2015.

Table des figures

| | | |
|-----|---|----|
| 1.1 | Photo d'un nouveau-né prématuré en couveuse, on peut voir les électrodes permettant l'acquisition de l'ECG et de la respiration ainsi qu'une sonde gastrique [6]. | 9 |
| 1.2 | Cycle de surveillance pour un nouveau-né prématuré en USIN d'après [1]. | 10 |
| 1.3 | Signal respiratoire obtenu par impédance transthoracique acquis avec le logiciel SYNAPSE (voir chapitre 5) au sein de l'unité de soins intensifs néonataux de l'hôpital universitaire de Rennes. | 12 |
| 1.4 | Schéma simplifié représentant le fonctionnement d'un oxymètre de pouls [13]. | 14 |
| 1.5 | Représentation d'un signal d'oxymétrie de pouls obtenu par pléthysmographie. | 14 |
| 1.6 | Structure anatomique du cœur d'après [17]. | 16 |
| 1.7 | Représentation d'un électrocardiogramme normal durant un cycle cardiaque : les différentes ondes caractéristiques (P,Q,R,S et T) sont représentées conjointement avec l'activité électrique du cœur correspondante [18]. | 18 |
| 1.8 | Électrocardiogramme acquis avec le logiciel SYNAPSE (voir chapitre 5) au sein de l'unité de soins intensifs néonataux de l'hôpital universitaire de Rennes. Plusieurs artefacts (entre 0 et 4 s et entre 23 et 27 s) affectent le signal. | 23 |
| 2.1 | <i>Exemples de problèmes de détection rencontrés avec des détecteurs classiques tels que Pan&Tompkins [1] sur un signal ECG affecté par un artefact de mouvement d'électrodes. Les annotations de référence sont représentées par (*) et celles obtenues à l'aide de la méthode Pan&Tompkins [1] par (×).</i> | 30 |

- 2.2 *Diagramme représentant l'architecture globale du MFPD. Au cours de l'étape de prétraitement, les données provenant de l'ECG (brutes et filtrées) sont converties en caractéristiques : $P_i(\cdot|\mathcal{H}_1)$ et $P_i(\cdot|\mathcal{H}_0)$ sont des modèles probabilistes paramétriques de la caractéristique i , représentant des détections valides et invalides.* 31
- 2.3 *Représentation des différentes transformations du signal lors de l'étape de prétraitement depuis le signal brut en (a) jusqu'à la détection des maximums locaux en (g). Les (*) rouge représentent les "événements candidats", ce sont les maximums locaux.* 35
- 2.4 *Représentation d'un ECG brut (en haut), du signal SFecg (au milieu) et de SAecg (en bas) extraits depuis l'enregistrement MIT-103 avec ajout de bruit de ligne de base (SNR=-6 dB).* 37
- 2.5 *Calcul de la corrélation entre le template (historique des candidats validés précédemment) et un candidat valide (ligne cerclée), et entre ce même template et un candidat invalide (ligne de tirets).* 38
- 2.6 *Spécification du prétraitement du signal et de l'extraction des caractéristiques (étapes 1 et 2 de la figure 2.2) réalisés par le MFPD.* 38
- 2.7 *Diagramme représentant le processus d'initialisation des distributions.* 39
- 2.8 *Illustration de la classification par machine à vecteurs de support. Chacune des 3 dimensions représente une caractéristique, les candidats valides sont représentés en bleu et les invalides en rouge, l'hyperplan de type linéaire est représenté en gris. Dans l'exemple ci-dessous, il y a 2 faux négatifs (FN) (carrés bleus situés en bas à gauche sous l'hyperplan) et aucun faux positif (FP). L'indice de corrélation, très dispersé chez les candidats valides, ne semble pas fiable pour discriminer les vrais positifs (TP) dans cet exemple.* 42
- 2.9 *Schéma résumant le fonctionnement des algorithmes génétiques.* 47

- 2.10 *Exemple de signal ECG traité et des caractéristiques extraites de chaque candidat. Le panneau a) montre un segment brut de l'ECG extrait de l'enregistrement MIT-101, un bruit d'électrodes a été ajouté (SNR=6 dB). L'ECG brut est traité pour obtenir les signaux SAecg et SFecg, représentés respectivement en (b) et (c). Les symboles \times et \circ représentent les candidats, ils sont détectés depuis le signal SAecg. Les événements annotés comme TP sont indiqués avec le symbole \circ . Les caractéristiques a et s sont calculées pour chaque candidat à partir des signaux SAecg et SFecg, tandis que les valeurs de la caractéristique c (la corrélation Bravais-Pearson) sont présentées dans le panneau (d). Dans cet exemple, tous les candidats validés sont des TP et tous les candidats invalidés sont des TN. Le rectangle vertical met en avant un exemple pour lequel l'application d'un seuil simple sur chaque caractéristique aurait causé un FP pour les caractéristiques a et s.* 49
- 2.11 *Représentation de l'estimation des distribution extraites de l'enregistrement MIT-101 avec ajout de bruit de ligne de base (SNR=12 dB). Les lignes de pointillés représentant les distributions estimées sont comparées aux histogrammes normalisés des échantillons de données (boîtes grises). Chaque colonne correspond à une caractéristique particulière. En haut, les distributions pour les candidats validés sont représentées (\mathcal{H}_1) et en bas, les distributions pour les candidats invalidés (\mathcal{H}_0).* 50
- 2.12 *Illustration de l'ajustement théorique de la loi bêta. Deux distributions estimées représentant les candidats valides, extraites au même instant depuis le signal MIT-100 (ajout de bruit de ligne de base avec SNR de 24 dB) sont affichées. La ligne de tirets, représentant la distribution sans ajustement, tend vers une fonction Dirac proche de 1 (valeurs en ordonnée hors échelle).* 51
- 2.13 *Deux exemples de calcul de KLD. Sur chaque figure, on peut voir deux distributions estimées : la ligne continue représente la GND pour les détections valides et la ligne de tirets représente la GND pour les détections invalides. Pour (a), les deux distributions sont distantes, la valeur du KLD est élevée (16030.23). Pour (b), les distributions sont plus proches, le KLD est plus faible (9.63).* 52

| | | |
|------|--|----|
| 2.14 | <i>Variations des valeurs normalisées du KLD des 3 caractéristiques pour tous les candidats rencontrés (complexe QRS ou non) calculées sur un segment de 60 s. Le panneau a) représente une portion de l'enregistrement MIT-109 avec ajout de bruit de ligne de base à 18 dB. Le panneau b) représente une portion de l'enregistrement MIT-102 avec ajout de bruit d'artefact musculaires à 6 dB. Les lignes en gras, de tirets et pleines représentent respectivement les variations de \overline{D}_{KL}^s, \overline{D}_{KL}^a et \overline{D}_{KL}^c.</i> | 53 |
| 2.15 | <i>Performances du PTM* et MFPD* sur la totalité de la base "MIT noise stress", avec différents types de bruits et différents niveaux de SNR.</i> | 53 |
| 2.16 | <i>Comparaison des performances du MFPD* et PTM* sur la base expérimentale [29], avec en abscisse 1-PPV et la sensibilité en ordonnée.</i> | 55 |
| 3.1 | <i>En haut, une série RR. En bas, le segment de deux minutes sélectionné comme étant le plus stationnaire suivant le critère proposé par [24]. On observe que des erreurs de détection sont présentes dans celui-ci.</i> | 66 |
| 3.2 | <i>Représentation d'une chaîne de traitement classique depuis l'acquisition du signal ECG jusqu'à la détermination des paramètres de VFC, elle permet de mettre en évidence les signaux utilisés par les méthodes présentées en §3.2. On observe que les méthodes de la littérature utilisent l'ECG ou la série RR, mais pas les deux combinés.</i> | 67 |
| 3.3 | <i>Schéma décrivant le fonctionnement de base d'une chaîne de Markov à 3 états.</i> | 69 |
| 3.4 | <i>Schéma décrivant le fonctionnement de base d'un HMM à 3 états dans le cas discret avec un "dictionnaire" de 2 éléments (v_1 et v_2).</i> | 70 |
| 3.5 | <i>Représentation de la probabilité du temps de séjour dans un état. En (A), pour le cas du HMM, le temps de séjour suit une loi géométrique, ce qui n'est pas le cas pour le HSMM (illustré en B).</i> | 71 |
| 3.6 | <i>Schéma décrivant le fonctionnement temps réel de DF_{HSMM}, ainsi que la validation ou non des détections QRS (étape 4).</i> | 73 |
| 3.7 | <i>Schéma explicitant le contexte d'insertion de DF_{HSMM}, DF_{Kurt} et DF_{Mb} dans une chaîne de traitement classique de VFC (ou <i>Heart Rate Variability</i> (HRV)). Les variables $RR_HSMM_{t_{qrs}}$, $RR_Kurt_{t_{qrs}}$ et $RR_Mb_{t_{qrs}}$ correspondent aux détections retenues respectivement par DF_{HSMM}, DF_{Kurt} et DF_{Mb}.</i> | 76 |

| | | |
|------|--|----|
| 3.8 | Schéma illustrant le fonctionnement de DF_{HSMM} sur le signal 100 de la base MIT Arrhythmia avec ajout de bruit d'électrodes (SNR=0 dB). Temps A et Temps B correspondent aux instants t auxquels les détections D_A et D_B ont été classifiées par DF_{HSMM} | 78 |
| 3.9 | Illustration des séquences d'observations $O_{1:N}^A$ et $O_{1:N}^B$ fournies en entrée de DF_{HSMM} aux instants A (à gauche) et B (à droite) représentés en Fig. 3.8. À l'instant B, l'indicateur de corrélation et la série RR sont moins stables qu'à l'instant A. | 79 |
| 3.10 | <i>Comparaison des performances de DF_{HSMM}, DF_{Kurt} et DF_{Mb} sur la base de test 1, avec en abscisse le pourcentage de détections retenues et le critère d'erreur en ordonnée. Un zoom sur les performances de DF_{HSMM}, DF_{Kurt} et DF_{Mb} (fonction du type et niveau de bruit) pour 35 % de détections retenues (indiqué par les cadres) est donné en Fig. 3.11.</i> | 80 |
| 3.11 | <i>Comparaison des performances de DF_{HSMM}, DF_{Kurt} et DF_{Mb} sur la base de test 1, en fonction des types de bruits et différents niveaux de SNR pour un pourcentage de détections retenues de 35% (voir Fig. 3.10).</i> | 81 |
| 3.12 | <i>Comparaison des performances de DF_{HSMM}, DF_{Kurt} et DF_{Mb} sur la base de test 2, avec en abscisse le pourcentage de détections retenues et le critère d'erreur en ordonnée.</i> | 82 |
| 4.1 | Principaux composants du système utilisé pour enregistrer les données ECG. | 91 |
| 4.2 | Photographie du prototype utilisé pour enregistrer les données ECG. Au centre, trois cartes principales interconnectées et superposées (carte processeur, carte mère et carte d'acquisition ECG). Le stimulateur n'est pas utilisé dans ce travail. Les "Autres signaux" correspondent ici à l'enregistrement des activités des LED via des photorésistances. | 92 |
| 4.3 | Représentation d'un événement d'apnée-bradycardie extrait de la base de test. La ligne de tirets et la ligne simple représentent les niveaux d'alarme classiques (100 et 80 battements par minute (bpm)) pour les bradycardies en USIN. Une fréquence cardiaque inférieure à 80 bpm représente un danger important pour le bébé prématuré. | 92 |

- 4.4 Système utilisé pour enregistrer les alarmes des moniteurs Philips à partir des données enregistrées durant le protocole INTEM. En utilisant des modules d'entrée/sortie analogiques National Instrument, nous avons réémis les signaux ECG au moniteur et enregistré l'activité des LED du moniteur. 94
- 4.5 Variations du rapport de vraisemblance pendant une analyse d'après [16]. La série RR est représentée en haut, les variations de Λ_n en bas. 99
- 4.6 Représentation du processus d'ajustement par sigmoïde. La série RR est représentées par la ligne noire, la série RR interpolées par la ligne de pointillés bleus et sa dérivée par la ligne de tirets bleus. L'instant du début de la bradycardie annoté par le clinicien est représenté par la ligne de pointillés rouges, l'instant corrigé est représenté par la ligne continue rouge. L'annotation corrigée est située 4,16 s avant celle du clinicien. 102
- 4.7 Illustration de différents profils de bradycardies. Le panneau A montre une bradycardie correspondant à la définition $Def_{<100}$ (< 100 bpm durant > 5 s). Le panneau B représente une bradycardie correspondant à la définition $Def_{<80}$ (< 80 bpm durant > 10 s). Panel C et D montrent 2 bradycardies biphasiques, la première correspond à $Def_{<100}$, la seconde correspond à $Def_{<80}$. Seule la bradycardie représentée dans le panneau A est considérée comme non cliniquement significative. 105
- 4.8 Résumé des tests réalisés pour chaque définition. La couleur de chaque item traduit le délai de détection (du rouge pour un délai important au bleu pour un délai court). L'échelle en abscisse représente la sensibilité et la PPV est en ordonnée. La méthode D_{AC} est le meilleur compromis entre fiabilité et délai. 106
- 4.9 En haut, un ECG artefacté. En bas, la série RR qui correspond au signal ECG. Les symboles * représentent les détections de QRS. D'importants artefacts sur le signal ECG perturbent la détection du complexe QRS, la série RR est corrompue. 111
- 4.10 Comparaison de la tendance moyenne des bradycardies classifiées dans $Def_{<80}$ (ligne simple) et $Def_{<100}$ (ligne de tirets). 112
- 4.11 Comparaison de la tendance moyenne des bradycardies classifiées dans $Def_{<100}$ et Def_{cs} (ligne simple) avec les bradycardies classifiées dans, $Def_{<100}$ mais pas Def_{cs} (ligne de tirets). 113
- 4.12 Représentation de la tendance moyenne des bradycardies (ligne simple) et de son écart-type (ligne de tirets) pour chaque catégorie. 114

- 5.1 Schéma général de la plate-forme de recherche translationnelle proposée au sein d'une USIN. On peut observer ses principaux composants : 1) le dispositif de monitoring commercial, 2) l'application SYNAPSE pour l'acquisition et le traitement local de signaux et 3) une plate-forme de post-traitement de données massives. 122
- 5.2 Image représentant conjointement un moniteur Philips IntelliVue MP30, couramment utilisé en clinique, et une carte d'export MIB/RS232 (cadre vert) équipant celui-ci. Via son port RJ45 (flèche rouge), elle permet une communication entre un client et le moniteur Philips. . 123
- 5.3 Photo capturée au sein du service de réanimation néonatale de l'hôpital Sud de Rennes [5]. L'écran à gauche présente l'application SYNAPSE en fonctionnement. Au centre, l'écran correspond à la centrale proposée par Philips, permettant d'afficher les signaux physiologiques de tous les moniteurs Philips IntelliVue de l'USIN sur un unique écran, mais sans possibilité de sauvegarde ni de traitement local. Au fond, les baies vitrées correspondent aux chambres des nouveau-nés. 124
- 5.4 Illustration de l'interface d'affichage du logiciel SYNAPSE en cours de fonctionnement. Le bouton "*Start*" permet de démarrer ou arrêter le logiciel, l'onglet "*Choix du lit*" permet de sélectionner la chambre de l'USIN que l'on souhaite enregistrer. L'onglet "*Channel*" permet de sélectionner la dérivation de l'ECG que l'on souhaite afficher lorsque plusieurs sont acquises. 126
- 5.5 Aperçu du logiciel d'acquisition SYNAPSE intégrant la détection de QRS. La courbe du haut représente l'ECG et celle du bas représente la série RR calculée. Par souci de visibilité, les échelles de temps des 2 figures sont différentes. Les traits jaune et rouge représentent les seuils fixes des alarmes légères (80 bpm) et sévères (100 bpm). . 127
- 5.6 Illustration de la sélection des périodes de 2 (en vert) et 30 minutes (en bleu) à partir de l'ECG de 2 heures. Le panneau 1 illustre l'ECG complet (2 heures) et les détections QRS sur celui-ci (en rouge). Le panneau B montre la série RR dérivée à partir de ces détections. Le panneau C illustre la période de 30 minutes sélectionnée sur l'ensemble de la série RR. Enfin, le panneau D représente la période de 2 minutes sélectionnée au sein de la série RR de 30 minutes. . . 131

| | | |
|-----|---|-----|
| 5.7 | Dans les panneaux supérieurs situés à droite, les coefficients de corrélation de Spearman pour AC, DC, ainsi que les rapports LF :HF et SD2 :SD1, sont représentés. Sur les panneaux inférieurs situés sur le bord gauche, les valeurs des marqueurs de VFC sont représentées en fonction des taux de bilirubine (en $\mu\text{mol/L}$) relevés après 3 jours d'âge postnatal, les droites rouges correspondent aux régressions isotoniques des données. | 133 |
| C.1 | Schéma représentant les différentes étapes du protocole de communication utilisé par les moniteurs Philips de la gamme IntelliVue. . | 152 |
| C.2 | Schéma illustrant l'organisation des trames envoyées depuis le moniteur Philips lors de l'étape "Extend poll waves response". Les pointillées correspondent à des données présentes dans la trame mais non explicitées ici par souci de simplification. | 153 |
| C.3 | Schéma explicitant les différents scénarios envisagés lors de l'échange requête/acquittement entre l'ordinateur Mac et le moniteur Philips. | 155 |

Liste des tableaux

| | | |
|-----|---|-----|
| 1.1 | Caractéristiques de l'ECG fonction de l'âge chez le nouveau-né d'après [23] [22]. | 19 |
| 2.1 | C_{err} calculé sur toute la base de test | 54 |
| 4.1 | Caractéristiques des patients inclus dans la base de test. | 104 |
| 4.2 | Résumé des performances obtenues pour les différents détecteurs avec une évaluation à l'évènement. Les indications (R) et (J) indiquent les paramètres utilisés pour le réglage du détecteur : (R) pour les paramètres optimisés sur $Def_{<80}$ et (J) pour $Def_{<100}$. . . | 107 |
| 4.3 | Résultats du test de validation croisée obtenus avec le détecteur D_{FO} sur la base de test (avec 20% du jeu de données utilisé en données d'entraînement et 80% en test, après 5 itérations). | 108 |
| 4.4 | Comparaison entre les résultats obtenus par D_{AC} et D_{AC}^* | 109 |
| 4.5 | Résumé des performances obtenues pour les différents détecteurs avec une évaluation à l'évènement. | 109 |
| 5.1 | Caractéristiques des enfants inclus dans la base. | 132 |
| 5.2 | Caractéristiques des différentes variables utilisées ainsi que corrélation de Spearman et p -valeur entre le taux de bilirubine et les marqueurs de VFC. | 133 |

