



HAL
open science

Caractérisation et détection des micro-potentiels anormaux associés aux arythmies ventriculaires létales, par analyse des signaux électrocardiographiques haute-résolution enregistrés à la surface du torse

Nolwenn Tan

► **To cite this version:**

Nolwenn Tan. Caractérisation et détection des micro-potentiels anormaux associés aux arythmies ventriculaires létales, par analyse des signaux électrocardiographiques haute-résolution enregistrés à la surface du torse. Bio-informatique [q-bio.QM]. Université de Bordeaux, 2021. Français. NNT : 2021BORD0095 . tel-03214939

HAL Id: tel-03214939

<https://theses.hal.science/tel-03214939>

Submitted on 3 May 2021

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 PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTE
SPÉCIALITÉ : BIO INFORMATIQUE

par **Nolwenn TAN**

**Caractérisation et détection des micro-potentiels anormaux
associés aux arythmies ventriculaires létales, par analyse des
signaux électrocardiographiques haute-résolution enregistrés à la
surface du torse**

Sous la direction de : M. Rémi DUBOIS

Soutenue le 25/03/2021

Membres du jury :

M. Michel HAISSAGUERRE	Professeur-praticien hospitalier, Université de Bordeaux	Président
Mme Laurence JESEL-MOREL	Professeur-praticien hospitalier, Université de Strasbourg	Rapporteuse
M. Guy CARRAULT	Professeur, LTSI, Université de Rennes 1	Rapporteur
Mme Marie CHAVENT	Maître de conférence, INRIA, Université de Bordeaux	Examinatrice
M. Pierre MAISON-BLANCHE	Cardiologue, Clinique Ambroise Paré, Neuilly-Sur-Seine	Examinateur
Mme Laura BEAR	Chercheur statuaire, IHU Liryc, Université de Bordeaux	Invitée

THÈSE PRÉSENTÉE
POUR OBTENIR LE GRADE DE
DOCTEUR DE
L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

ÉCOLE DOCTORALE SCIENCES DE LA VIE ET DE LA SANTÉ
SPÉCIALITÉ : BIO INFORMATIQUE

par **Nolwenn TAN**

**Caractérisation et détection des micro-potentiels anormaux
associés aux arythmies ventriculaires létales, par analyse des
signaux électrocardiographiques haute-résolution enregistrés à la
surface du torse**

Sous la direction de : M. Rémi DUBOIS

Soutenue le 25/03/2021

Membres du jury :

M. Michel HAISSAGUERRE	Professeur-praticien hospitalier, Université de Bordeaux	Président
Mme Laurence JESEL-MOREL	Professeur-praticien hospitalier, Université de Strasbourg	Rapporteuse
M. Guy CARRAULT	Professeur, LTSI, Université de Rennes 1	Rapporteur
Mme Marie CHAVENT	Maître de conférence, INRIA, Université de Bordeaux	Examinatrice
M. Pierre MAISON-BLANCHE	Cardiologue, Clinique Ambroise Paré, Neuilly-Sur-Seine	Examinateur
Mme Laura BEAR	Chercheur statuaire, IHU Liryc, Université de Bordeaux	Invitée

Résumé

Les morts subites représentent environ 50 000 décès en France, chaque année. Ces décès sont, dans plus de la moitié des cas, la conséquence d'arythmies ventriculaires, telles que les tachycardies ventriculaires (TV) ou les fibrillations ventriculaires (FV). Ces arythmies surviennent principalement chez les patients atteints de cardiopathie structurale. Les examens d'imagerie (échographie, IRM, le scanner cardiaque), sont utilisés afin de détecter des zones anormales du myocarde associées aux cardiopathies structurales. L'activation électrique dans ces zones est altérée, créant des potentiels de faibles amplitudes et de hautes fréquences, pouvant être mesurés à la surface du torse. Dans certains cas et majoritairement chez les jeunes adultes de moins de 35 ans, les morts subites restent inexpliquées, même après une autopsie ; ou chez les sujets réanimés, après des investigations complètes négatives. Le terme de fibrillation ventriculaire idiopathique, est utilisé pour qualifier cette arythmie, quand un tracé ECG de FV a été documenté.

Ce travail propose une analyse de caractérisation et de détection, par l'analyse des enregistrements ECG à haute résolution, à la surface du torse, des substrats structurels arythmogènes, dans le but d'améliorer la stratification du risque de mort subite.

Pour cela, la signature des potentiels anormaux, associée à la physiopathologie des cardiopathies structurales ; exprimée en surface, est analysée pour ainsi construire des marqueurs caractéristiques. Ces marqueurs sont mis en œuvre dans une méthodologie de classification et appliqués à quatre populations de patients malades : les dysplasies arythmogènes du ventricule droit, les cardiomyopathies, les syndromes de Brugada et les FVI micro-structurelles, et un groupe contrôle pour la comparaison. A l'issue de ces analyses, un score de stratification du risque de mort subite est proposé, sur ces données préliminaires, afin d'être évalué dans l'amélioration des performances de diagnostic et de pronostic du risque d'arythmies ventriculaires.

Mots clés : Traitement du signal, cardiologie, mort subite, fibrillation ventriculaire idiopathique, ECG à haute résolution, stratification du risque, anomalie micro-structurelle, potentiels anormaux.

A thesis submitted for the degree of
Doctor of Philosophy

Characterization and detection of abnormal
potentials from severe ventricular arrhythmias,
by analyzing high-resolution body surface
signals

by **Nolwenn TAN**

Thesis supervised by : Rémi DUBOIS

Abstract

Cardiovascular diseases represent about 50,000 deaths in France, each year. Ventricular arrhythmias, such as ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF), are a major cause of sudden cardiac death (SCD) which represent around half of all cardiac-related deaths. These arrhythmias usually occur in patient with structural heart disease (SHD). The structural heterogeneities present in SHD can be revealed with current imaging techniques such as echography, MRI and CT scan. The electrical activation in these areas is altered, creating high frequency and low amplitude potentials typical of structural abnormalities. However, these arrhythmias can also occur in young adults, with no apparent structural heart disease after autopsy ; or resuscitation manoeuvres. Idiopathic ventricular fibrillation is used to name this arrhythmia when a ventricular fibrillation has been documented.

This work aims at characterizing and detecting these structural arrhythmogenic substrates using high resolution body surface ECG (128 electrodes) in order to improve SCD risk stratification.

To this end, the electrical signature of abnormal potentials, typical of the pathophysiology of SHD, at the body surface is studied, so as to design novel ECG markers. The markers and a classification method are applied to four SHD groups : arrhythmogenic right ventricular dysplasia, cardiomyopathy, Brugada syndrome and idiopathic VF, and a control group for comparison. To conclude this work, a SCD stratification risk score is proposed in order to improve the diagnostic and prognostic performance of the risk of ventricular arrhythmias.

Key words : Signal processing, cardiology, sudden cardiac death, idiopathic ventricular fibrillation, high-resolution body surface mapping, risk stratification, micro structural abnormality, abnormal potential.

Remerciements

Cette thèse, débutée en octobre 2017, s'est déroulée au sein de l'Institut de Rythmologie et de modélisation Cardiaque (IHU LIRYC), Unité INSERM 1045, à Bordeaux, dans l'équipe traitement du signal, sous la direction du Pr. Rémi Dubois et la codirection du Dr. Laura Bear.

Tout d'abord, je remercie M. Michel Haissaguerre, professeur-praticien hospitalier de l'université de Bordeaux, chef du service de cardiologie de l'Hôpital Haut-Lévêque (CHU de Bordeaux) et président d'honneur du LIRYC, de m'avoir accueillie au sein de son laboratoire. Plus encore, je souhaite le remercier pour son aide, ses conseils et ses explications extrêmement enrichissantes durant ma thèse.

Je tiens à remercier mon directeur de thèse, M. Rémi Dubois, professeur à l'université de Bordeaux, pour son encadrement au cours de ces trois années. Ses conseils et son expertise m'ont été précieux afin de mener à bien ce projet. Je le remercie également pour la confiance qu'il m'a accordée et de m'avoir permis de réaliser cette thèse au sein de son équipe. Ses explications toujours très pédagogiques m'ont permis d'étoffer mes connaissances dans de multiples domaines.

Mes remerciements vont également à Mme Laura Bear, chercheuse à l'IHU Liryc, qui m'a coencadrée pendant ces trois années. Ses conseils et remarques, toujours très pertinents, m'ont beaucoup aidée lors de l'élaboration de cette thèse.

J'aimerais également remercier M. Guy Carrault, professeur, au LTSI, à l'université de Rennes 1 et Mme Laurence Jesel-Morel, professeur-praticien hospitalier à l'université de Strasbourg, les rapporteurs de cette thèse qui ont accepté de juger ce travail et pour leurs remarques très pertinentes. Merci également à Mme Marie Chavent, maître de conférences, INRIA, à l'université de Bordeaux, M. Pierre Maison-Blanche, cardiologue praticien hospitalier, clinique Ambroise Paré, Neuilly-Sur-Seine, et M. Michel Haïssaguerre, professeur-praticien hospitalier, CHU de Bordeaux qui ont accepté de faire partie de mon jury de thèse.

Je remercie bien sûr l'équipe de traitement du signal dirigée par Rémi Dubois qui m'a

accueillie et avec laquelle j'ai pu avoir de nombreux échanges toujours très enrichissants, durant ces trois années, soit l'équipe actuelle : Sylvain, Laura, Hassan, Malal, Oumayma, Lisa ; les nouveaux : Georges, Mariette et Maxime et les anciens : Jérémy, Marianna et Gwladys.

Ces trois années n'auraient pas été les mêmes si je n'avais pas pu partager mes états d'âme, mes galères, et mes pauses avec vous, Gwladys et Audrey. Vous étiez à la base mes voisines de bureau, mais vous êtes devenues bien plus que ça. Le Liryc sans vous, ce n'est pas pareil.

Lisa et Marianna, j'ai eu énormément de chance d'avoir des collègues comme vous. Deux femmes emblématiques et pleines de convictions. Je vous admire tant professionnellement, que personnellement.

Sylvain, je te remercie également d'avoir partagé avec moi ton savoir et tes nombreuses connaissances, qui touchent à peu près à tous les sujets ! J'ai beaucoup apprécié échanger avec toi, tu es quelqu'un de passionnant et toujours de bons conseils.

Elodie, ta gentillesse, ta générosité et ta motivation m'ont bluffée dès ton arrivée. Tu m'as énormément soutenue dès lors que tu es arrivée au Liryc. Merci de t'être proposée pour faire les Biosemi pour me soulager, merci d'avoir relu ma thèse et pour tous tes conseils, bref merci pour tout.

Merci à toutes les personnes du 2^e étage pour votre accueil et votre bonne humeur. Mathieu même si tu ne fais pas parti du 2^e étage, c'est tout comme. Merci également aux équipes de l'administration, de la communication et à l'équipe informatique pour votre bonne humeur, votre soutien et tous vos conseils.

Merci à l'équipe running de l'IHU à l'époque encadrée par Jérémy, avec qui j'ai pu partager de nombreuses pauses sportives entre midi et deux, idéales pour relâcher la pression.

Merci à toutes les personnes (patients contrôles) qui ont accepté de donner leurs signaux à la science. Je ne peux malheureusement pas les citer, mais elles se reconnaîtront. Sans vous, cette thèse n'aurait pas pu se faire, alors je vous remercie tout particulièrement.

Je remercie toutes les personnes du CHU de Haut Lévêque qui m'ont accueillie à bras ouverts quand je venais faire mes enregistrements. Merci à Anne-Marie, Stéphane, Sophie et Aude, pour toutes vos heures d'enregistrements de Biosemi, que j'espère avoir rentabilisées dans ce travail. Merci à Xavier, à Rozenn, pour votre accueil et gentillesse qui rendent toujours mes déplacements à l'hôpital agréables. Merci également à Ghassen Cheniti, Romain Tixier et Josselin Duchateau pour m'avoir apportée leur expertise médicale quand j'en avais besoin.

Je remercie tous mes amis d'avoir toujours partagé avec moi les moments d'évasion dont j'avais besoin. Léa, Olivia et Maxime, j'attends avec impatience notre prochain week-end. Merci aux fontaines d'avoir su me distraire quand j'en avais besoin, de m'avoir accueillie pendant le 1^{er} confinement, là où toute ma thèse a vraiment éclos, qui l'eût cru. Enfin, merci à Emilie, Lau et Manon d'être là, d'être vous, ne changez pas.

Merci à ma famille, mon frère, à mes grands-parents et à toi maman, de toujours avoir cru en moi, de m'avoir soutenue dans tous mes projets quels qu'ils soient.

Enfin je remercie mon copain d'avoir supporté mes plaintes, mes joies, mes doutes ; de m'avoir toujours encouragée et soutenue durant cette thèse. Tu as toujours su trouver les bons mots pour me remonter le moral. Alors pour tout ça, merci !

Et merci à toutes les personnes que j'ai pu oublier, qui m'ont apporté leur soutien durant ces trois années.

MERCI A TOUS !

Table des matières

Contributions	26
Abbréviations	28
Introduction générale	30
I Le contexte clinique	35
Introduction	37
CHAPITRE 1 : Le fonctionnement physiologique du cœur	39
1.1 L'anatomie du cœur	40
1.2 La fonction du cœur : une double pompe	40
1.3 Notions d'électrophysiologie cellulaire	42
1.4 La conduction électrique	43
1.5 Notion de dipôle électrique	44
CHAPITRE 2 : Enregistrement de l'activité électrique du cœur	47
2.1 L'enregistrement de l'activité électrique non invasif	48
2.1.1 L'électrocardiogramme 12 dérivations	48
2.1.2 L'enregistrement Holter	50
2.1.3 Le vectocardiogramme	51
2.1.4 L'ECG haute amplification	53
2.1.5 Cartographie haute résolution du thorax	53
2.2 L'enregistrement de l'activité électrique invasif	54
2.2.1 Signaux unipolaires	55
2.2.2 Signaux bipolaires	55
CHAPITRE 3 : Arythmies et pathologies ventriculaires	57
3.1 Les principales pathologies ventriculaires	58
3.1.1 Les cardiomyopathies ischémiques	58

3.1.2	Les cardiomyopathies non-ischémiques	60
3.1.3	Le syndrome de Brugada	64
3.1.4	Les canalopathies	67
3.2	Les arythmies ventriculaires létales/responsables des morts subites	68
3.2.1	Les tachycardies ventriculaires	70
3.2.2	Les fibrillations ventriculaires	71

Conclusion **76**

II Mesure et détection des potentiels anormaux : état de l’art et applications **81**

Introduction **83**

CHAPITRE 4 : Caractérisation électrique du substrat arythmogène **85**

4.1	Rappel : définition d’un substrat arythmogène	86
4.2	Caractérisation des potentiels électriques anormaux	86
4.2.1	Analyse de la morphologie des potentiels anormaux	86
4.2.2	Analyse fréquentielle	89
4.2.3	Hypothèses des causes à l’origine de potentiels anormaux	91

CHAPITRE 5 : La détection des potentiels tardifs **93**

5.1	Définition	94
5.2	Signal moyenné et potentiels tardifs : état de l’art	94
5.3	Méthode de Simson	95
5.3.1	Le vecteur magnitude	95
5.3.2	Filtrage bidirectionnel	96
5.3.3	Les critères de Simson	96
5.4	Discussion et limitation de la méthode	99
5.5	Standardisation de la méthode	103
5.6	Conclusion	104

CHAPITRE 6 : Technique du SAECG et analyse de ses performances **105**

6.1	Introduction et présentation de la méthode	106
6.2	Analyse des performances du SAECG	107
6.2.1	Matériel	107
6.2.2	Méthode	108
6.2.3	Résultats	111

6.2.4	Discussion	113
6.2.5	Conclusion	114
6.3	Révision de la méthode de SAECG utilisée dans ce travail	115
CHAPITRE 7 : Exemple de détection d'un micro-potentiel : le faisceau de His		117
7.1	Introduction	118
7.1.1	Caractéristique du faisceau de His	118
7.1.2	Signature électrique	118
7.1.3	Contexte clinique	119
7.1.4	Etat de l'art	120
7.1.5	Objectif	120
7.2	Matériel et méthode	121
7.2.1	Matériel	121
7.2.2	Méthode	121
7.3	Résultats	124
7.4	Discussion	129
7.5	Conclusion	131

Conclusion **132**

III Etude in-silico : extraction de marqueurs électriques caractéristiques des anomalies structurelles **135**

Introduction **137**

CHAPITRE 8 : Analyse d'un modèle in silico avec cicatrices		139
8.1	Matériel : présentation du modèle in silico	140
8.2	Méthode	142
8.2.1	Analyse empirique des signaux simulés	142
8.2.2	Techniques de filtrage utilisées	145
8.2.3	Présentation des marqueurs choisis pour la caractérisation des micro-potentiels anormaux à la surface	148
8.2.4	Bilan des marqueurs étudiés	153
8.3	Présentation et analyse des résultats obtenus	154
8.3.1	L'impact des cicatrices sur la fragmentation des signaux de surface et sur les hautes fréquences	155

8.3.2	L'impact des cicatrices sur le voltage des signaux de surface	157
8.3.3	L'impact des cicatrices sur la morphologie du signal de surface . . .	159
8.4	Discussion	160
8.5	Conclusion	162

Conclusion **162**

IV Etude des données cliniques : utilisation de descripteurs électriques dans la construction d'un score de risque **165**

Introduction **167**

CHAPITRE 9 : Matériel	169
9.1	Introduction 170
9.2	Matériel et base de données : les données cliniques 170
9.2.1	Population contrôle 171
9.2.2	Population de patients avec DAVD 171
9.2.3	Population de patients avec cardiomyopathies 171
9.2.4	Population de patients avec le syndrome de Brugada 173
9.2.5	Population de patients avec FVI 174
9.3	Comparaison statistique des populations cliniques 174
9.4	Conclusion 175
CHAPITRE 10 : Méthode	177
10.1	Introduction 178
10.2	Enregistrement des potentiels électriques et SAECG 179
10.3	Workflow de conception des cartes de caractérisation électrique 180
10.3.1	Construction des descripteurs 180
10.3.2	Classement des descripteurs 185
10.3.3	Sélection d'un sous-ensemble de descripteurs 187
10.3.4	Analyse locale : étude du niveau de granularité 3 187
10.4	Utilisation des cartes de caractérisation réduites pour la classification des patients 190
10.4.1	Conception du score de risque 191
10.4.2	Détermination d'un seuil pour la classification des patients 191
10.5	Conclusion 191

CHAPITRE 11 : Application à l'analyse des patients atteints de DAVD	193
11.1 Introduction	194
11.2 Matériel : rappel sur les populations d'étude	194
11.3 Résultats : conception des cartes de caractérisation électriques réduites	194
11.3.1 Classement et sélection du nombre de descripteurs macroscopiques	194
11.3.2 Analyse locale : étude du niveau de granularité 3	197
11.4 Résultats de la stratification du risque d'être atteint de DAVD	198
11.4.1 Calcul du score de risque	198
11.4.2 Sélection d'un seuil pour la stratification	200
11.5 Discussion	201
11.6 Conclusion	203
CHAPITRE 12 : Application à l'analyse des patients avec cardiomyopathies	205
12.1 Introduction	206
12.2 Matériel : rappel sur les populations d'étude	206
12.3 Résultats : conception des cartes de caractérisation électriques réduites	206
12.3.1 Classement et sélection du nombre de descripteurs macroscopiques	206
12.3.2 Analyse locale : étude du niveau de granularité 3	208
12.4 Résultats de la stratification du risque d'être atteint de CM	210
12.4.1 Calcul du score de risque	210
12.4.2 Sélection d'un seuil pour la stratification	211
12.5 Discussion	213
12.6 Conclusion	215
CHAPITRE 13 : Application à l'analyse des patients atteints du syndrome de Brugada	217
13.1 Introduction	218
13.2 Matériel : rappel sur les populations d'étude	218
13.3 Résultats : conception des cartes de caractérisation électriques réduites	218
13.3.1 Classement et sélection du nombre de descripteurs macroscopiques	218
13.3.2 Analyse locale : étude du niveau de granularité 3	220
13.4 Résultats de la stratification du risque d'être atteint du BrS	221
13.4.1 Calcul du score de risque	221
13.4.2 Sélection d'un seuil pour la stratification	222
13.5 Discussion	223
13.6 Conclusion	227

CHAPITRE 14 : Application à l'analyse des patients avec FVI	229
14.1 Introduction	230
14.2 Matériel : rappel sur les populations d'étude	230
14.3 Résultats : conception des cartes de caractérisation électrique réduites	231
14.3.1 Classement et sélection du nombre de descripteurs macroscopiques	231
14.3.2 Analyse locale : étude du niveau de granularité 3	231
14.4 Résultats de la stratification du risque de mort subite	233
14.4.1 Calcul du score de risque	233
14.4.2 Sélection d'un seuil pour la stratification	234
14.5 Discussion	237
14.6 Conclusion	239
Conclusion	240
Discussion générale	244
Conclusion générale	253
Bibliographie	257
ANNEXES	266
ANNEXE A : Etude des potentiels tardifs	267
A.1 Objectif	268
A.2 Matériel et méthode	268
A.3 Résultats	268
A.4 Discussion et conclusion	274
ANNEXE B : Annexe : stabilité de la base des patients contrôles	275
B.1 Objectif	276
B.2 Matériel et méthode	276
B.3 Résultats	276
B.4 Discussion et conclusion	277

Table des figures

1.1	L'anatomie du cœur	40
1.2	Le fonctionnement du cœur	41
1.3	Le potentiel d'action	43
1.4	La conduction électrique	44
1.5	La polarité électrique	45
2.1	L'évolution de l'ECG à 12 dérivations	49
2.2	Les ondes du tracé ECG	50
2.3	Le vectocardiogramme	52
2.4	Les axes du vectocardiogramme	52
2.5	ECG haute amplification	53
2.6	Système d'enregistrement de l'ECG à haute amplification	54
2.7	Signaux unipolaires et bipolaires	56
3.1	Schéma récapitulatif des différentes cardiopathies	59
3.2	Tracé ECG d'une ischémie myocardique	59
3.3	Tracé ECG d'une cardiomyopathie dilatée	61
3.4	Tracé ECG d'une cardiomyopathie hypertrophique	62
3.5	Tracé ECG d'une dysplasie arythmogène du ventricule droit	63
3.6	Syndrome de Brugada : dispersion de la repolarisation	64
3.7	Syndrome de Brugada : anomalie de la dépolarisation	65
3.8	Tracé ECG d'un patient atteint du syndrome de Brugada	66
3.9	Le triangle de Coumel	69
3.10	Les tracés de la tachycardie ventriculaire	70
3.11	Mécanisme de réentrée	72
3.12	Tracé ECG de la fibrillation ventriculaire	73
3.13	Les mécanismes de la FV	73
3.14	Les mécanismes de la FVI	75
3.15	Tableau récapitulatif des pathologies cardiaques ventriculaires étudiées dans ce travail	78

4.1	Cartographie épiscopardique de régions anormales	86
4.2	Les différents types d'électrogrammes complexes	88
4.3	Comparaison entre un EGM bipolaire et un EGM unipolaire mesurés dans une région d'infarctus	89
4.4	Analyse fréquence des EGMs unipolaires	90
4.5	Relation entre la carte épiscopardique de voltage de l'isthme de TV du ven- tricule gauche et la carte épiscopardique de le ratio de la TF du ventricule gauche	91
5.1	Filtre bidirectionnel de Butterworth (4 pôles)	97
5.2	Méthode de détection des potentiels tardifs	98
5.3	Les trois critères des potentiels tardifs	98
5.4	Comparaison du VM entre un patient contrôle et un patient avec TV . . .	100
6.1	Méthode du SAECG	107
6.2	Diagramme de la méthode utilisée dans cette étude	109
6.3	Schéma explicatif de la mesure du $RMSE_{SAQRS}$ pour l'étude la variabilité physiologique	111
6.4	Tableau récapitulatif des résultats pour les différentes sources de bruit . . .	112
6.5	Comparaison entre deux jeux de 100 battements moyennés appartenant au même signal	114
7.1	Le faisceau de His	118
7.2	Enregistrements intracardiaques	119
7.3	Patients inclus dans l'étude	122
7.4	Schéma des bipoles larges et des laplaciens créés	123
7.5	Tableau des résultats par patient	125
7.6	Signal bipolaire filtré du patient 1	126
7.7	Exemple d'un signal filtré bipolaire du patient 25	126
7.8	Régression linéaire des mesures HV invasives et non-invasives mesurées sur les bipoles	127
7.9	Classification des patients avec un intervalle HV normal et un intervalle HV pathologique mesuré sur les bipoles	128
7.10	Signal laplacien filtré du patient 1	128
7.11	Exemple d'un signal filtré laplacien du patient 25	129
7.12	Régression linéaire des mesures HV invasives et non-invasives mesurées sur les laplaciens.	129

7.13	Classification des patients avec un intervalle HV normal et un intervalle HV pathologique mesuré sur les laplaciens	130
8.1	Schéma du modèle avec une cicatrice	141
8.2	Cas 1	142
8.3	Cas 2	142
8.4	Cas 3	143
8.5	Cas 4	143
8.6	Cas 5	144
8.7	Electrogrammes pour chaque cas	144
8.8	Compression et dilatation d'une ondelette	146
8.9	Exemples de différentes familles d'ondelettes	146
8.10	Représentation temps-échelles des ondelettes	147
8.11	Les ondelettes de Daubechies	148
8.12	Exemple d'une décomposition en ondelettes discrète	149
8.13	Détection de chaînes de maxima	151
8.14	Skewness et kurtosis	152
8.15	Comparaison de la morphologie du coefficient de l'ondelette de niveau 2 entre le cas contrôle et le cas 2, avec cicatrice	152
8.16	Détection de zones d'amplitudes réduites	153
8.17	Tableau des 17 marqueurs	154
8.18	Analyse de la fragmentation des électrodes pour chaque cas	155
8.19	Analyse des marqueurs associés à la fragmentation et au contenu haute fréquence des signaux	157
8.20	Analyse du voltage des électrodes pour chaque cas	158
8.21	Analyse des marqueurs associés à l'amplitude des signaux de surface	159
8.22	Analyse des marqueurs associés à la forme des signaux de surface	161
9.1	Base de données des patients contrôles	172
9.2	Base de données des patients avec DAVD	172
9.3	Base de données des patients avec CM	173
9.4	Base de données des patients atteints du syndrome de Brugada	174
9.5	Base de données des patients avec FVI	175
9.6	Comparaison des populations cliniques	176
10.1	Représentation des 128 électrodes à la surface du torse et du battement moyenné associé à chaque électrode	179
10.2	Types de signaux analysés dans cette étude	181

10.3	Tableau des 14 marqueurs utilisés pour les données cliniques	182
10.4	Présentation des 3 niveaux de granularités étudiés	184
10.5	Qu'est-ce qu'un descripteur macroscopique ?	185
10.6	Présentation de la méthode de construction des descripteurs appliqués aux niveaux de granularité 1 et 2	186
10.7	Qu'est-ce qu'un descripteur local ?	188
10.8	Analyse locale des descripteurs locaux	189
10.9	Exemple de 7 clusters détectés pour le patient avec FVI #FVI_30. La valeur-p est calculée ici pour le descripteur RAZ 256 - 512 Hz sur les signaux unipolaires.	190
10.10	Schéma de la méthode de classification des patients	192
11.1	Tableau des performances par validation croisée des classifieurs en fonction du nombre de descripteurs macroscopiques sélectionnés.	195
11.2	Tableau des descripteurs macroscopiques sélectionnés pour la classification des patients contrôles versus patients avec DAVD	196
11.3	Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients contrôles	196
11.4	Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients atteints de DAVD	197
11.5	Nombre de clusters détectés pour chaque patient contrôle	198
11.6	Nombre de clusters détectés pour chaque patient atteint de DAVD	199
11.7	Présentation des paramètres de caractérisation	199
11.8	Affectation d'un score pour chaque patient contrôle	200
11.9	Affectation d'un score pour chaque patient atteints de DAVD	201
11.10	Performance en termes de sensibilité et spécificité en fonction du seuil choisi	202
11.11	Résultats de la classification des patients contrôles VS patients atteints de DAVD pour un seuil ≥ 1	203
12.1	Tableau des performances par validation croisée des classifieurs en fonction du nombre de descripteurs macroscopiques sélectionnés	207
12.2	Tableau des descripteurs macroscopiques sélectionnés pour la classification des patients contrôles VS patients avec CM	208
12.3	Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients contrôles	208
12.4	Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients atteints de CM	209

12.5	Nombre de clusters détectés pour chaque patient contrôle à partir des descripteurs locaux	210
12.6	Nombre de clusters détectés pour chaque patient avec CM à partir des descripteurs locaux	211
12.7	Affectation d'un score pour chaque patient contrôle	212
12.8	Affectation d'un score pour chaque patient avec CM	212
12.9	Performance en termes de sensibilité et de spécificité de la classification en fonction du seuil choisi	213
12.10	Résultats de la classification des patients contrôles VS patients avec CM pour un seuil ≥ 3	214
13.1	Tableau des performances par validation croisée des classifieurs en fonction du nombre de descripteurs macroscopiques sélectionnés	219
13.2	Tableau des descripteurs macroscopiques sélectionnés pour la classification des patients contrôles versus patients BrS	219
13.3	Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients contrôles	220
13.4	Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients atteints du BrS	221
13.5	Nombre de clusters détectés pour chaque patient contrôle à partir des descripteurs locaux	222
13.6	Nombre de clusters détectés pour chaque patient avec BrS à partir des descripteurs locaux	223
13.7	Affectation d'un score pour chaque patient contrôle	224
13.8	Affectation d'un score pour chaque patient avec BrS	224
13.9	Performance en termes de sensibilité et spécificité en fonction du seuil choisi	225
13.10	Résultats de la classification des patients contrôles VS patients atteints du BrS pour un seuil ≥ 2	226
14.1	Tableau des performances par validation croisée des classifieurs en fonction du nombre de descripteurs macroscopiques sélectionnés	232
14.2	Tableau des descripteurs sélectionnés pour la classification des patients contrôles VS patients avec FVI micro-structurale	232
14.3	Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients contrôles	233
14.4	Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients atteints de FVI avec anomalies micro-structurelles	234

14.5	Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients atteints de FVI sans anomalies micro-structurelles	235
14.6	Nombre de clusters détectés pour chaque patient contrôle	235
14.7	Nombre de clusters détectés pour chaque patient avec FVI micro-structurelles	236
14.8	Nombre de clusters détectés pour chaque patient avec FVI sans anomalies micro-structurelles	236
14.9	Affectation d'un score pour chaque patient contrôle	237
14.10	Affectation d'un score pour chaque patient avec FVI micro-structurelles	238
14.11	Affectation d'un score pour chaque patient avec FVI sans anomalies micro-structurelles	238
14.12	Performance en termes de sensibilité et spécificité en fonction du seuil choisi	239
14.13	Résultats de la classification des patients contrôles VS patients avec FVI micro-structurelle pour un seuil égal à 3	240
A.1	Comparaison des PTV des patients contrôles calculés grâce à l'algorithme et à l'appareil clinique	271
A.2	Comparaison des PTV du patient # <i>CONT_3</i> mesurés avec l'algorithme développé (Figure A) et avec l'appareil clinique (Figure B).	272
A.3	Comparaison des PTV du patient # <i>IVF_13</i> mesurés avec l'algorithme développé (Figure A) et avec l'appareil clinique (Figure B).	272
A.4	Représentation de Bland-Altman des 3 critères des PTV entre les mesures issues de l'algorithme et les mesures issues de l'appareil clinique.	273
A.5	Tableau des performances de détection des potentiels tardifs comparant les deux méthodes	274
B.1	Variabilité de la sensibilité et de la spécificité en fonction du nombre de patients contrôles pour chaque pathologie	278

Liste des publications

Brevet

50004FR- Titre : Méthode et dispositif de détection d'une activité électrique cardiaque représentative

50231FR - Titre : Procédé de sélection de descripteurs électrophysiologiques

Articles de conférences et communications orales

Tan, N., Bear, L., Potse, M., Puyo, S., Meo, M., & Dubois, R. (2019). Analysis of Signal-Averaged Electrocardiogram Performance for Body Surface Recordings. Computing in Cardiology, 2019-Septe.

Présentation orale lors de la conférence "Computing in Cardiology", à Singapour, en 2019.

Tan, N., Tixier, R., Duchateau, J., Bear, L., & Dubois, R. (2020). New Insights Into Non-Invasive His Bundle Potential Detection on High Resolution Body Surface Recordings. Computing in Cardiology, 2020-Septe.

Présentation orale lors de la conférence "Computing in Cardiology", à Rimini, Italie, en 2020.

Prix de demi-finaliste : "Rosanna Degani young investigator award".

Abréviations

BrS	syndrome de Brugada
CM	cardiomyopathie
CMD	cardiomyopathie dilatée
CMI	cardiomyopathie ischémique
DAVD	dysplasie arythmogène du ventricule droit
ECG	électrocardiogramme
EGM	électrogramme
FV	fibrillation ventriculaire
FVI	fibrillation ventriculaire idiopathique
ID	inférieur droit
IG	inférieur gauche
LDA	linear discriminant analysis
PB	passe-bande
RAZ	reduce amplitude zone
RL	régression linéaire
RMS	root mean square
RVOT	right ventricular outflow tract
s.u	sans unité
SAECG	signal averaging ECG
SD	supérieur droit
SG	supérieur gauche
SI	signal d'intérêt
SVM	support vector machine
TF	transformée de Fourier
TOC	transformée en ondelettes continue
TOD	transformée en ondelettes discrète
TV	tachycardie ventriculaire
VCG	vectocardiogramme
VD	ventricule droit
VG	ventricule gauche
VM	vecteur magnitude
WCT	wilson central treminal

Introduction générale

Contexte de la thèse

Les maladies cardiovasculaires sont la première cause de mortalité chez les adultes dans le monde. Elles représentent 29% des décès en Europe et environ 50 000 décès en France, les nombres exacts, variant selon la définition choisie. Ces décès, sont, dans plus de la moitié des cas, la conséquence d'arythmies ventriculaires, telles que les tachycardies ventriculaires (TV) ou les fibrillations ventriculaires (FV). Ces arythmies surviennent principalement chez les patients atteints de cardiopathie structurale comme par exemple la cardiopathie ischémique. De multiples outils de mesure, de l'activité électrique, ont été développés au cours du 20ème siècle, afin d'évaluer les pathologies cardiaques, dans un but de diagnostic et de pronostic. L'ECG 12 dérivations, reste l'examen "clinique" le plus communément utilisé aujourd'hui afin de détecter une anomalie cardiaque en raison de son caractère non-invasif et de sa rapidité de mise en œuvre. Les examens d'imagerie, tels que l'échographie, l'IRM, ou le scanner cardiaque, sont également utilisés afin de détecter des zones structurales anormales du myocarde, le plus fréquemment en lien avec les infarctus du myocarde ou les autres cardiomyopathies (CM).

Dans certains cas et majoritairement chez les jeunes adultes de moins de 35 ans, les morts subites restent inexplicables. Après autopsie, ou chez les sujets réanimés, le cœur apparaît comme structurellement normal par les méthodes d'imagerie standards (IRM et CT scanner). Lorsqu'un tracé ECG de FV a été documenté au moment de la réanimation, le terme de fibrillation ventriculaire idiopathique (FVI), est utilisé pour qualifier cette arythmie.

Le mécanisme électrique de réentrée joue un rôle important dans l'initiation des TV/FV, et est fondamentalement lié à la présence d'hétérogénéités électriques ou structurales sous-jacentes. Alors que les cardiopathies structurales peuvent être révélées par les méthodes d'imagerie standards, le substrat sous-jacent des FVI nécessite d'être mieux caractérisé, par cartographie invasive par exemple, permettant une analyse locale des potentiels électriques. Une étude récente a montré que des zones structurellement anormales et localisées du myocarde, mais invisibles par les techniques actuelles d'imagerie structu-

relle, pouvaient être également impliquées dans les substrats responsables des FVI. Ces zones structurellement anormales créent une hétérogénéité électrique donnant naissance à des potentiels anormaux fragmentés et de faible amplitude.

Objectifs de la thèse

Cette thèse propose une étude préliminaire permettant de mieux caractériser les micro-potentiels anormaux, issus des substrats structurels arythmogènes, responsables des morts subites par TV ou FV. Grâce à un système d'enregistrement ECG non-invasif, à haute résolution, permettant de détecter les micro-potentiels, ce travail vise à proposer de nouveaux descripteurs électriques, qui viendraient compléter les examens cliniques existants, afin de proposer une meilleure stratification du risque de mort subite.

Plan du manuscrit

Ce travail se découpe en 4 parties.

Dans une **première partie**, la physiologie cardiaque est rappelée dans le **chapitre 1**, puis les diverses techniques d'enregistrement de l'activité électrique cardiaque sont présentées, ainsi que leur rôle dans la détection des arythmies ventriculaires, **chapitre 2**. Les principales cardiopathies associées à des substrats structurels anormaux, à l'origine des TV et/ou FV, sont brièvement détaillées dans le **chapitre 3**.

La **seconde partie** a pour objectif de démontrer que les micro-potentiels issus de substrats structurels arythmogènes, peuvent être détectés à la surface du torse. A cette fin, les propriétés électriques de ces potentiels, mesurés à la surface du cœur sont étudiées dans le **chapitre 4**. Les micro-potentiels, quand ils sont tardifs par rapport à l'activité ventriculaire principale, peuvent être détectés grâce à un examen utilisé en clinique, appelé examen des potentiels tardifs. Cet examen est présenté dans le **chapitre 5**. Il repose sur la technique du "signal averaging" (SAECG), étudié en détail au **chapitre 6**. Le **chapitre 7** présente l'utilisation de cette technique optimisée, pour la détection à la surface du torse, d'un autre micro-potential, le potentiel du faisceau de His, situé entre la dépolarisation des oreillettes et le complexe QRS. Les applications actuelles utilisant la technique du SAECG pour la détection des micro-potentiels, montrent qu'elles se limitent à la détection des micro-potentiels "détachés" de l'activité ventriculaire principale.

La **troisième partie** étudie dans le **chapitre 8**, une méthode de détection des micro-potentiels apparaissant pendant l'activité ventriculaire. Un ensemble de marqueurs élec-

triques est sélectionné afin de mieux caractériser les micro-potentiels, à partir d'un modèle in silico modélisant diverses cicatrices cardiaques. Ces marqueurs sont basés sur l'étude de la fragmentation, de l'amplitude et du contenu fréquentiel des micro-potentiels issus des cicatrices du modèle.

La **quatrième partie** consiste à analyser les performances de descripteurs dans le but de proposer une méthode de stratification sur des données cliniques. Ces descripteurs sont créés à partir des marqueurs identifiés dans l'étude du modèle in silico. Quatre groupes de patients pathologiques associés à des substrats structuraux anormaux sont étudiés : 1. les dysplasies arythmogènes du ventricule droit, 2. les cardiomyopathies, 3. les syndromes de Brugada et 4. les FVI. Egalement, un groupe de patients contrôles, caractérisé par une absence de substrat structurel, est créé. Ces populations cliniques sont détaillées dans le **chapitre 9**. Chaque patient est décrit par un ensemble de descripteurs qui seront utilisés dans la mise en place d'une classification des patients, selon deux catégories : patient pathologique (pour la pathologie considérée) VS patient sain. La méthode de classification est présentée dans le **chapitre 10** et sera appliquée à chaque pathologie. Cette classification est réalisée à partir d'un score de risque attribué à chaque patient, dont les résultats pour chacune des pathologies, sont énoncés dans les **chapitres 11, 12, 13 et 14**.

Enfin, ce travail se clôture par une **discussion** des résultats obtenus.

Première partie

LE CONTEXTE CLINIQUE

Introduction : partie 1

Le contexte clinique de ce travail est présenté dans cette première partie. Certaines notions de base en électrophysiologie cardiaque sont rappelées. Puis, l'activité électrique du cœur et ses différents systèmes d'enregistrements, qu'ils soient invasifs ou non-invasifs, sont abordés. Les pathologies ventriculaires, les cardiomyopathies notamment, associées à des substrats structurels arythmogènes sont détaillées par la suite. Ces pathologies sont responsables d'arythmies telles que la TV ou la FV, souvent à l'origine des morts subites d'origines cardiaques. La TV et la FV, ainsi que leurs mécanismes, sont exposés dans le dernier chapitre de cette partie.

Chapitre 1

Le fonctionnement physiologique du cœur

Sommaire

1.1	L'anatomie du cœur	40
1.2	La fonction du cœur : une double pompe	40
1.3	Notions d'électrophysiologie cellulaire	42
1.4	La conduction électrique	43
1.5	Notion de dipôle électrique	44

1.1 L'anatomie du cœur

Le cœur est un organe vital situé dans le thorax, entre les poumons. Il peut être comparé à la taille d'un poing, pesant en moyenne 300 grammes chez l'adulte.

A l'échelle macroscopique, il se compose de 4 cavités couplées en deux parties, la partie droite et la partie gauche. Chacune d'entre elle est constituée d'une cavité supérieure, appelée oreillette, et d'une cavité inférieure appelée ventricule (FIGURE 1.1). Des valves (qui s'ouvrent et se ferment) assurent la circulation du sang dans un seul sens : la valve mitrale, la valve tricuspide, la valve aortique et la valve pulmonaire.

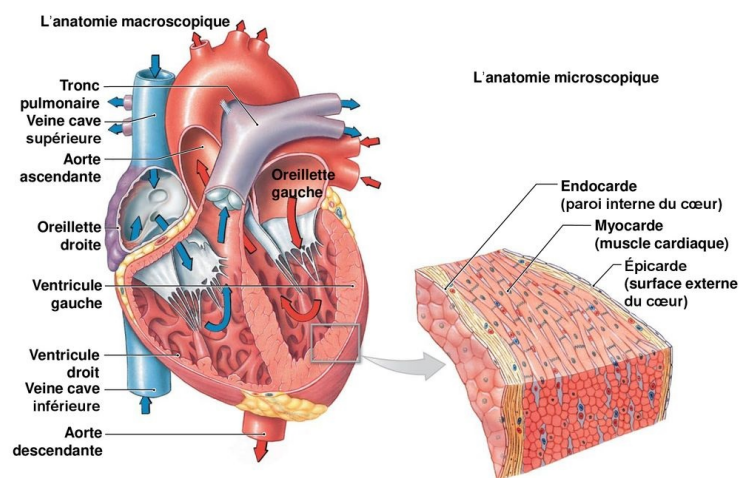


FIGURE 1.1 – L'anatomie du cœur

Extrait de "La biologie humaine une approche visuelle" de José André Duval

Au niveau microscopique, la paroi du cœur est constituée de trois couches, l'épicarde : l'enveloppe externe, l'endocarde : l'enveloppe interne et entre les deux, le muscle cardiaque appelé myocarde (FIGURE 1.1). L'épaisseur de la paroi est plus fine pour les oreillettes que pour les ventricules. Et, l'épaisseur du myocarde plus importante pour le ventricule gauche que pour le ventricule droit. Le ventricule gauche exerce une forte impulsion entre 100 et 160 millimètres de mercure (mmHg : unité de pression) responsable de la pression artérielle tandis que la pression dans le ventricule droit se situe entre 25 et 40 mmHG.

1.2 La fonction du cœur : une double pompe

Le cœur exerce une fonction de double pompe grâce à ses deux parties (droite et gauche) qui se contractent de façon synchrone permettant la circulation du sang dans l'organisme. La pompe de la circulation pulmonaire est effectuée par la partie droite du

1.2. La fonction du cœur : une double pompe

cœur et la pompe permettant la circulation systémique est garantie par la partie gauche (FIGURE 1.2).

La partie droite du cœur recueille le sang pauvre en oxygène provenant des organes via les veines caves (lors de la diastole). Celui-ci est alors stocké dans l'oreillette droite qui le propulse ensuite dans le ventricule droit par le mécanisme de la systole auriculaire. La systole ventriculaire permettra au sang contenu dans le ventricule droit d'être éjecté dans les poumons via l'artère pulmonaire, où il pourra être oxygéné.

Le sang alors chargé en oxygène, est ramené à l'oreillette gauche via les veines pulmonaires. Le sang est transféré dans le ventricule gauche grâce à la systole auriculaire. Celui-ci est propagé à travers tout l'organisme via l'aorte lors de la systole ventriculaire. Il permet à l'organisme d'obtenir l'oxygène dont il a besoin pour fonctionner.

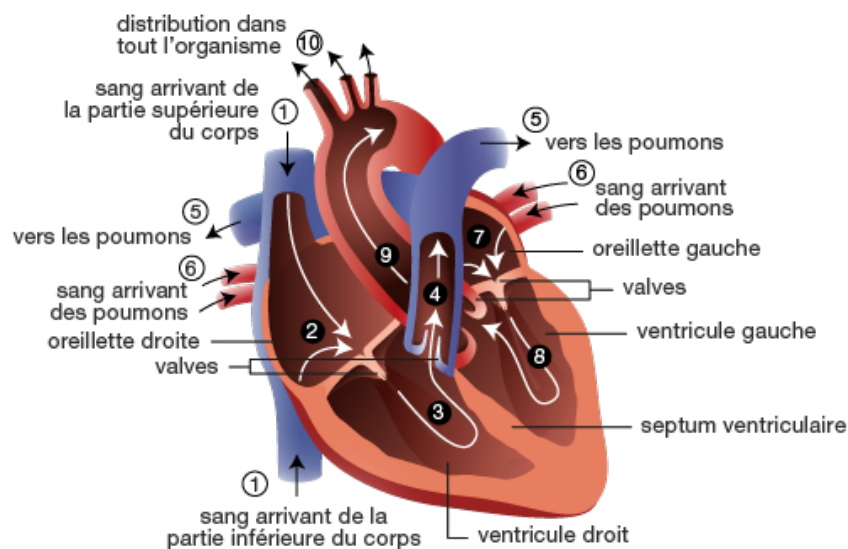


FIGURE 1.2 – Le fonctionnement du cœur

Extrait du site du centre de transplantation d'organes de Lausanne

Au total chaque battement du cœur correspond à un enchaînement de contractions et de relâchements du myocarde, appelé révolution cardiaque. Une révolution cardiaque se divise en trois phases : 1-la diastole : la période où le myocarde est relâché et les oreillettes se remplissent de sang. ; 2-la systole auriculaire : la contraction des oreillettes qui éjectent le sang dans les ventricules (remplissage actif). 3- la contraction des ventricules expulsant le sang dans le système circulatoire général et pulmonaire.

La fréquence cardiaque d'une personne en bonne santé au repos est comprise entre 60 et 80 battements par minute pour un débit entre 4,5 et 5 litres de sang par minute.

1.3 Notions d'électrophysiologie cellulaire

Le myocarde étant un muscle, sa contraction est provoquée par la propagation d'une impulsion électrique induite par la dépolarisation des cellules musculaires [Malmivuo and Plonsey, 1995]. Le myocarde est constitué de deux types de cellules : les cellules automatiques qui déclenchent les impulsions électriques et les cellules contractiles dites cardiomyocytes qui permettent la contraction des cellules. Lors d'un cycle cardiaque, les cardiomyocytes sont un lieu d'échange membranaire entre différents ions, le sodium (Na^+), le potassium (K^+), le calcium (Ca^{2+}) et le chlorure (Cl^-). Au repos, le milieu extracellulaire possède une plus grande quantité d'ions (Na^+) et (Ca^{2+}) que d'ions (K^+) et inversement pour le milieu intracellulaire. Cette différence de concentration crée une différence de potentiel entre le milieu intracellulaire et extracellulaire de l'ordre de -90 mV. C'est ce que l'on appelle le potentiel transmembranaire de repos.

Les échanges ioniques entre les milieux intra et extracellulaire dues à l'excitation par un stimulus, entraînent une modification brutale du potentiel de repos. C'est ce que l'on appelle les potentiels d'action. Les canaux ioniques s'ouvrent et se ferment en fonction des variations des concentrations.

Lorsque les cardiomyocytes sont excités, les échanges ioniques transmembranaires qui définissent le potentiel d'action se divisent en cinq phases (FIGURE 1.3).

- Phase 0 : dépolarisation rapide de la cellule provoquant l'ouverture des canaux sodiques et calciques avec un afflux rapide de ces ions vers l'intérieur de la cellule. La surface externe de la cellule est alors chargée négativement ce qui inverse la polarité de la cellule. Le potentiel transmembranaire est environ égal à +30 mV.
- Phase 1 : repolarisation rapide et précoce de la cellule due à l'inactivation des canaux (Na^+) et au flux sortant des ions (K^+)
- Phase 2 ou plateau : dépolarisation plus ou moins maintenue. En effet, les ions (Ca^{2+}) pénètrent lentement dans la cellule de même que les ions (Na^+) s'opposant au flux sortant des ions (K^+).
- Phase 3 : repolarisation finale. Durant cette phase, les ions (K^+) continuent de sortir de la cellule, les canaux ioniques (Ca^{2+}) se referment. Ainsi, le potentiel d'action diminue et tend vers son potentiel de repos.
- Phase 4 : fin de la repolarisation, potentiel de repos. La cellule est de nouveau excitable.

De la phase 0 au milieu de la phase 3, la cellule ne peut pas être excitée. C'est ce que l'on appelle la période réfractaire absolue. A partir de la phase 3, la cellule ne peut être

1.4. La conduction électrique

excitée que sous l'influence d'un stimulus de forte intensité. C'est la période réfractaire relative.

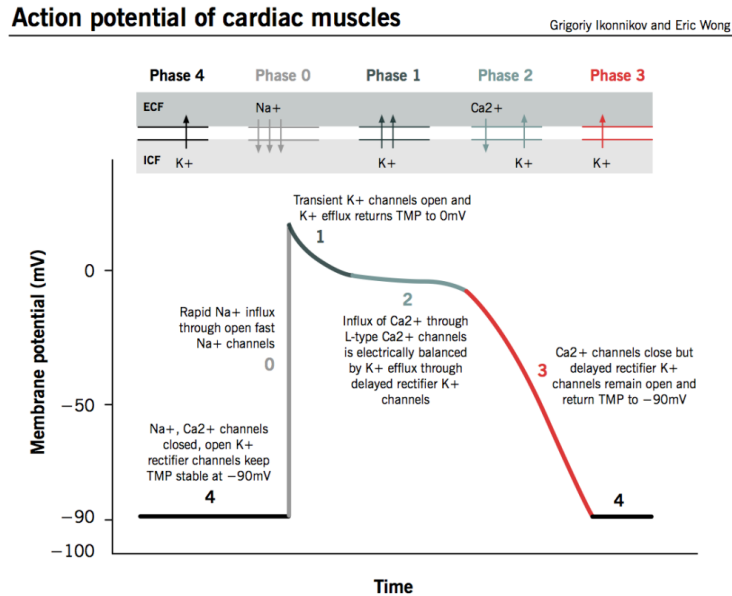


FIGURE 1.3 – Le potentiel d'action ventriculaire

Voir le texte pour la description des différentes phases.

Extrait de "Physiology of cardiac conduction and contractility" de Greg Ikonnikov and Dominique Yelle

1.4 La conduction électrique

La fonction de pompe du cœur est régulée par des impulsions électriques générées par le nœud sino-auriculaire ou nœud sinusal (pacemaker naturel) situé dans la partie supérieure de l'oreillette droite [Malmivuo and Plonsey, 1995]. L'automatisme du nœud sinusal permet de réguler le rythme cardiaque, à un battement par seconde environ, appelé rythme sinusal. L'influx électrique se propage dans les oreillettes (entraînant leur contraction) pour atteindre le nœud auriculo-ventriculaire et le faisceau de His, situé dans le myocarde (septum) séparant les deux ventricules. Le faisceau de His se divise ensuite en deux branches, gauche et droite, qui s'arborescent en fibres de Purkinje permettant une propagation synchronisée et une contraction coordonnée des ventricules (FIGURE 1.4). Le système de conduction électrique permet de maintenir le rythme cardiaque entre 60 et 85 battements par minute au repos.

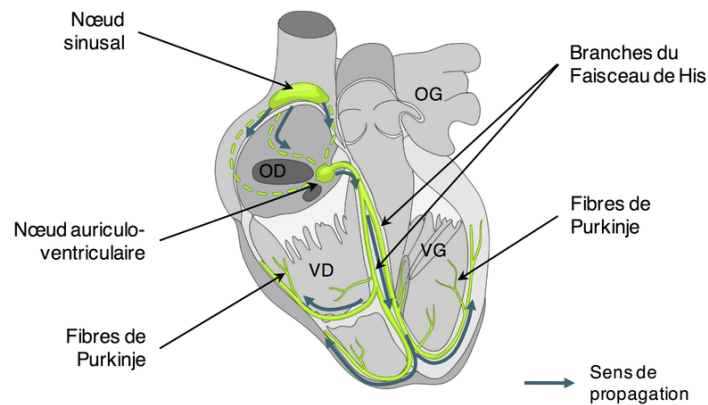


FIGURE 1.4 – **La conduction électrique**

OD : oreillette droite ; OG : oreillette gauche ; VD : ventricule droit ; VG : ventricule gauche

1.5 Notion de dipôle électrique

Le cœur peut être approximé par un dipôle électrique. En effet, les différences de potentiel entre les zones dépolarisées et repolarisées, créent un gradient de potentiel pouvant être approché par un moment dipolaire. A chaque instant, les propriétés de ce moment dipolaire (module, orientation) changent en fonction du moment dans le cycle cardiaque. Au repos, lorsque les cellules sont totalement dépolarisées ou repolarisées, le moment dipolaire est nul. Cela correspond à une ligne isoélectrique sur un enregistrement électrique. En revanche, lorsqu'une électrode mesure un front d'onde qui se déplace dans sa direction, le signal enregistré sera positif. A l'inverse le signal sera négatif si le front d'onde s'éloigne de l'électrode (FIGURE 1.5).

Cette analogie entre le cœur et un dipôle électrique ouvre la voie aux nombreuses avancées techniques du 20ème siècle, permettant de mesurer l'activité électrique cardiaque.

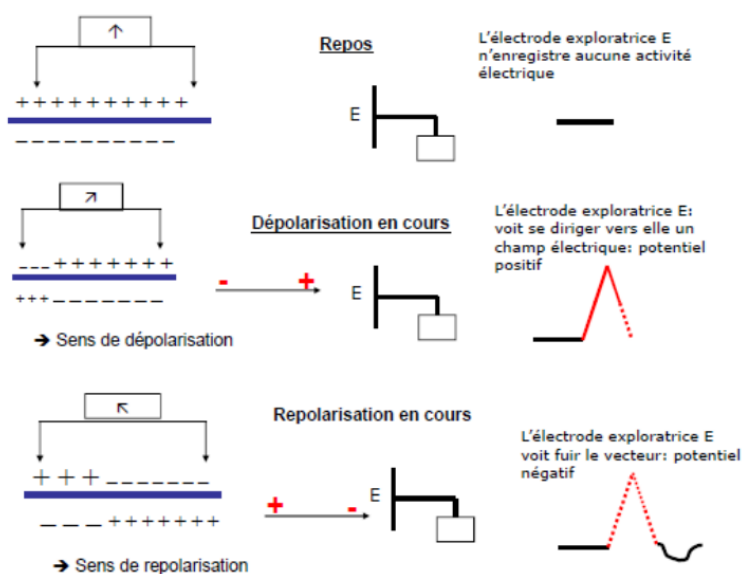


FIGURE 1.5 – **La polarité électrique**// Au repos, aucune variation locale du champ électrique n'est observée conduisant à une ligne isoélectrique sur un enregistrement ECG. Lors de la dépolarisation et de la repolarisation, le champ électrique varie. Sur ce schéma, le front d'onde de dépolarisation se déplace vers une électrode exploratrice. Ainsi, le front d'onde enregistré sera positif. Le front d'onde de repolarisation, en revanche, se déplace dans le sens inverse à l'électrode exploratrice, le front d'onde enregistré sera négatif.

Chapitre 2

Enregistrement de l'activité électrique du cœur

Sommaire

2.1	L'enregistrement de l'activité électrique non invasif	48
2.1.1	L'électrocardiogramme 12 dérivations	48
2.1.2	L'enregistrement Holter	50
2.1.3	Le vectocardiogramme	51
2.1.4	L'ECG haute amplification	53
2.1.5	Cartographie haute résolution du thorax	53
2.2	L'enregistrement de l'activité électrique invasif	54
2.2.1	Signaux unipolaires	55
2.2.2	Signaux bipolaires	55

2.1 L'enregistrement de l'activité électrique non invasif

Dans le chapitre précédent, il a été montré que le cœur est assimilé à une double pompe qui se contracte de façon autonome grâce à l'activité électrique qui l'anime. Cette activité peut se mesurer à la surface du torse grâce à divers systèmes d'enregistrement. La configuration des électrodes impactera l'analyse de la signature électrique du cœur, qui pourra être observée à différentes échelles.

2.1.1 L'électrocardiogramme 12 dérivation

Un électrocardiogramme (ECG) permet de mesurer l'activité électrique cardiaque. A l'aide de 9 électrodes positionnées sur la surface du torse, il est possible d'obtenir une mesure globale et macroscopique de cette activité. Il permet ainsi de mesurer le rythme cardiaque et de diagnostiquer certains troubles du rythme ou de la propagation électrique cardiaque.

Un peu d'histoire sur l'électrocardiogramme

A la fin des années 1800, E. Marey et A. Waller démontrent que l'activité électrique du cœur peut être mesurée à la surface du torse [Sci and 1876, , Waller, 1887]. Ainsi, en 1906, Einthoven propose de positionner trois électrodes, une sur le bras droit, une sur le bras gauche et une sur la jambe gauche [Physiol and 1906,]. Le signal enregistré correspond à la différence entre chacune de ces trois électrodes. Ce positionnement donne lieu aux trois dérivation frontales bipolaires standards I, II et III. Les dérivation I, II et III forment le triangle d'Einthoven (FIGURE 2.1). En 1934, Wilson propose d'ajouter 6 axes horizontaux, appelés aujourd'hui, dérivation précordiales unipolaires V1 à V6 [Wilson et al., 1934] (FIGURE 2.1). Il mesure la différence de potentiel entre un potentiel mesuré sur le torse et un potentiel virtuel de référence situé au milieu du cœur appelé Wilson central terminal (WCT). Le WCT est construit tel qu'il est égal à la moyenne des dérivation I, II et III, et, est le centre du triangle d'Einthoven. Il est assimilé à une électrode de potentiel neutre. Quelques années plus tard, Goldberger trouvant les électrodes d'Einthoven trop éloignées, les unes des autres, propose trois nouveaux axes, possédant des angles plus petits que ceux créés par les voies I, II et III, que sont les dérivation frontales unipolaires aVR, aVL et aVF [Goldberger, 1942], (FIGURE 2.1). Les travaux d'Einthoven, Wilson et Goldberger donnèrent naissance à l'ECG 12 dérivation standard (ECG 12D), utilisé aujourd'hui.

La position de chaque électrode permet ainsi d'explorer les différentes parties du cœur :

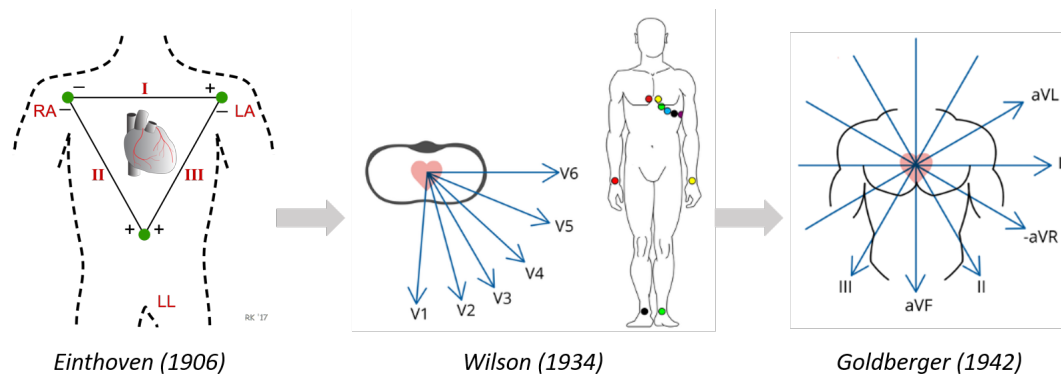


FIGURE 2.1 – L'évolution de l'ECG à 12 dérivation

En 1906 Einthoven présente les trois dérivation frontales I, II et III. En 1934, Wilson propose d'ajouter 6 dérivation précordiales V1 à V6. En 1942, Goldberger décide de créer les dérivation frontales unipolaires aVR, aVL et aVF. Ces trois évolution majeure ont donné lieu à l'ECG 12D connu aujourd'hui.

- les dérivation I et aVL permettent d'observer la paroi latérale supérieure du ventricule gauche.
- les dérivation II, III et aVF permettent d'observer la paroi inférieure du cœur ;
- la dérivation aVR permet d'explorer l'intérieur des cavités du cœur ;
- les dérivation V1 et V2 permettent d'observer les parois ventriculaires droite et septale ;
- les dérivation V3 et V4 permettent d'observer la paroi antérieure ventriculaire gauche ;
- les dérivation V5 et V6 permettent d'observer la paroi latérale inférieure ventriculaire gauche.

Tracé électrique d'un battement ECG

A chaque battement, la contraction synchrone des oreillettes et des ventricules laisse apparaître sur l'ECG, des ondes correspondant aux différentes phases du cycle cardiaque (FIGURE 2.2). La positivité ou négativité des ondes suivant les dérivation, dépend du sens du vecteur de dépolarisation vers l'électrode exploratrice.

La première onde visible sur l'ECG est l'onde P. Celle-ci correspond à la propagation de l'activité électrique dans les oreillettes, aussi appelée, dépolarisation des oreillettes. La durée de l'onde P est de l'ordre de 0,08 à 0,1 s pour une amplitude inférieure à 0,25 mV.

L'intervalle PQ est une ligne isoélectrique correspondant au relâchement des oreillettes. La repolarisation des oreillettes n'est pas visible sur un ECG, car elle est d'une très faible amplitude et masquée par la dépolarisation des ventricules.

Le complexe QRS correspond à la dépolarisation des ventricules. Par définition, l'onde Q est la première onde négative du complexe. L'onde R est la première onde positive du complexe et l'onde S est la seconde onde négative. La forme et l'amplitude de ce complexe varient en fonction de la dérivation considérée. En moyenne, chez une personne saine, le complexe QRS a une durée inférieure à 0,1 secondes et une amplitude comprise entre 1 et 2 mV.

Le segment ST sépare la fin de la dépolarisation des ventricules du début de la repolarisation de celles-ci. Ce segment est normalement isoélectrique.

Enfin, une dernière onde est visible sur l'ECG, celle de la repolarisation des ventricules, appelée onde T. Sa durée est comprise entre 0,2 et 0,25 secondes. Son amplitude ne dépasse pas la moitié de celle du QRS.

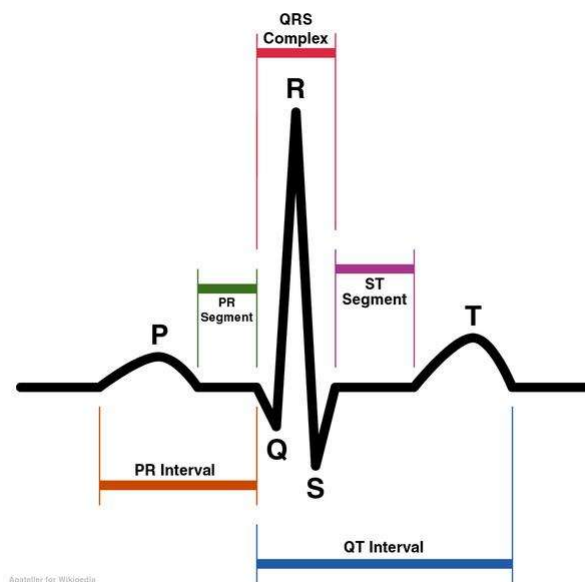


FIGURE 2.2 – Les ondes du tracé ECG

L'ECG 12 dérivations est le système d'enregistrement le plus utilisé afin de mesurer l'activité électrique cardiaque puisqu'il permet d'obtenir une information globale et précise de l'activité du cœur. Cependant, certaines limites sont à souligner et ont poussé les chercheurs à proposer de nouveaux systèmes d'enregistrements.

2.1.2 L'enregistrement Holter

La première limite de l'ECG standard, concerne la durée d'enregistrement (de l'ordre de quelques secondes), jugée trop courte afin de diagnostiquer certaines pathologies qui apparaissent de façons "intermittentes". Ainsi, un autre système d'enregistrement appelé enregistrement d'Holter, créé par Norman Holter en 1949, permet un enregistrement

continu, grâce à un dispositif portable [HOLTER and GENERELLI, 1949]. En général, 5 électrodes orthogonales sont disposées sur le torse du patient. Il peut durer entre 24 h à 48 h. Cet enregistrement propose une durée supérieure d'enregistrement à l'ECG standard, mais la résolution spatiale est, elle, moins précise puisque moins d'électrodes sont utilisées.

2.1.3 Le vectocardiogramme

La vectocardiographie est une autre technique de mesure de l'activité électrique du coeur, complémentaire à l'électrocardiographie. Elle diffère de l'ECG 12D standard par son mode d'enregistrement et les dérivations utilisées.

Le concept de la vectocardiographie est introduit par Williams en 1914 [Williams, 1914]. Il propose de représenter l'activité électrique en trois dimensions, en fonction du temps ; contrairement à l'ECG classique, où le battement cardiaque est représenté par son amplitude, paramétré par le temps. Le vectocardiogramme (VCG) représente chaque complexe du cycle cardiaque sous forme de boucles, déterminées par un vecteur résultant, possédant une amplitude et une direction dans l'espace tridimensionnel. Ce vecteur résultant provient des forces électromotrices, générées par l'alternance entre dépolarisation et repolarisation des cellules du myocarde. Il correspond à la somme de tous les dipôles produits par les cellules myocardiques, chargées électriquement [Horan et al., 1972]. Ainsi, en réunissant les extrémités de tous les vecteurs résultants, ayant le même point d'origine (le centre du coeur), une enveloppe est obtenue. Elle constitue le vectocardiogramme. Un battement normal est donc constitué de trois boucles, de tailles différentes, correspondant à l'onde P, au complexe QRS et à l'onde T (FIGURE 2.3). En 1956, Ernest Frank ajoute à cette nouvelle technique la contrainte d'orthonormalité des dérivations, afin d'effectuer les mesures vectocardiographiques. Ainsi, les trois dérivations X, Y et Z doivent être orthonormales entre elles, afin de s'exempter des informations redondantes [FRANK, 1956]. Elles sont calculées grâce à la combinaison linéaire de 7 potentiels mesurés à l'aide d'électrodes à la surface du torse notés I, E, C, A, M, F, H, (FIGURE 2.4). Parmi ces 7 électrodes, deux sont des électrodes de référence, positionnées sur la jambe gauche et une sur la nuque, respectivement F et H, et les 5 autres (I, E, C, A, M) sont situées dans un même plan transversal au thorax.

La matrice de passage, utilisée dans ce travail, permettant la transformation des 7 dérivations en 3 dérivations orthogonales s'écrit [Macfarlane et al., 2010] :

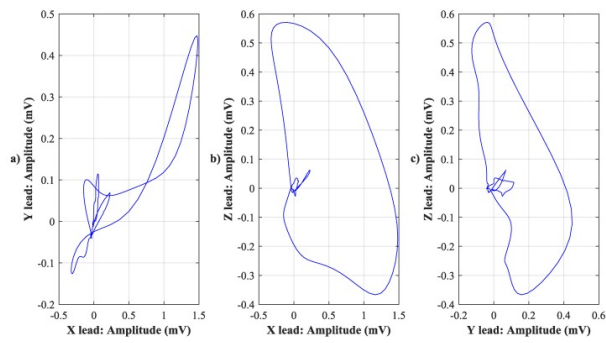


FIGURE 2.3 – Le vectocardiogramme

Les 3 boucles du vectocardiogramme selon l'axe X, Y et Z.

Extrait de *Comparison of Different Electrocardiography with Vectorcardiography Transformations*, [Jaros et al., 2019]

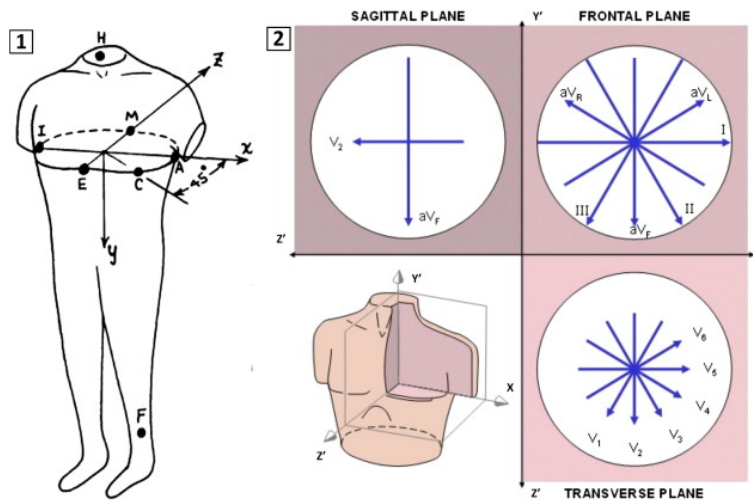


FIGURE 2.4 – Les axes du vectocardiogramme

$$\begin{bmatrix} -0.781 & 0 & 0.171 & 0.610 & 0 & 0 & 0 & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 0 & 0.345 & 0.655 & -1 \\ -0.264 & -0.374 & -0.231 & 0.133 & 0.736 & 0 & 0 & 0 \end{bmatrix} \begin{bmatrix} I \\ E \\ C \\ A \\ M \\ F \\ H \end{bmatrix} = \begin{bmatrix} X \\ Y \\ Z \end{bmatrix} \quad (2.1)$$

Le système de référence est tri-orthogonal et chaque vecteur peut s'exprimer en fonction de l'axe transversal Ox, l'axe vertical Oy et l'axe sagittal Oz. L'intérêt d'une telle représentation est de repérer des anomalies qui sont peu visibles sur l'ECG puisqu'elle

propose une vision globale plus fine de l'activité ventriculaire. Egalement, la vectocardiographie permet de s'affranchir des mouvements thoracique, et des mouvements du cœur dans le thorax contrairement à l'électrocardiographie. Cependant, sa représentation nécessite l'apprentissage d'une nouvelle sémiologie.

2.1.4 L'ECG haute amplification

L'objectif de cette méthode est de réduire considérablement le niveau bruit contenu dans le signal et de faire ressortir une activité électrique de très faible amplitude, sous l'hypothèse que les battements moyennés sont reproductibles dans le temps. Par sommation de plusieurs centaines de battements QRS (technique du "signal averaging", notée SAECG), il est donc possible d'identifier de petites anomalies électriques sous le seuil du niveau de bruit (FIGURE 2.5). Leur présence est un argument en faveur de troubles du rythme ventriculaire sévères ou d'un risque de mort subite élevé. Cette technique sera développée plus précisément dans la partie 2, chapitre 5. L'ECG haute amplification non invasive apporte des informations essentielles invisibles sur un ECG à 12 dérivations.

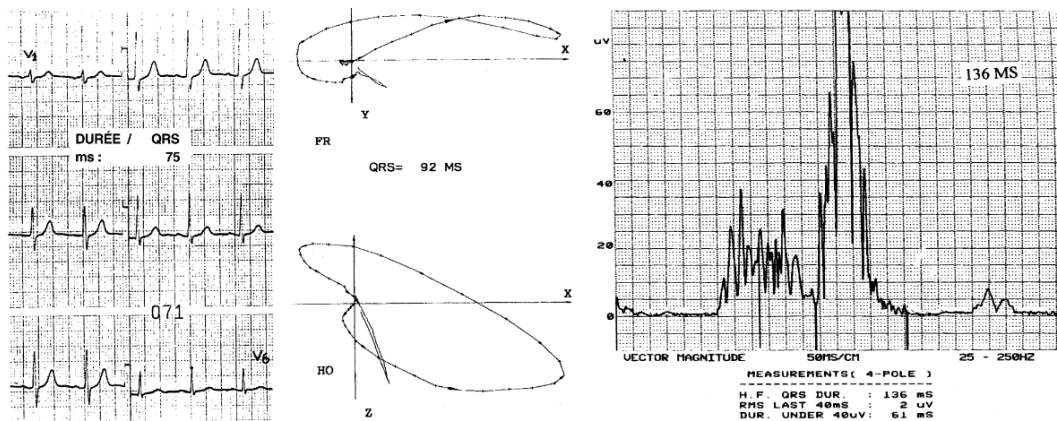


FIGURE 2.5 – ECG haute amplification

Comparaison entre différentes techniques d'enregistrement de l'activité cardiaque. De gauche à droite : ECG 12 dérivations, vectocardiogramme et ECG haute amplification. L'ECG haute amplification permet de faire ressortir des petits potentiels à la fin du QRS invisible avec les autres techniques.

Extrait de [Brembilla-Perrot, 2005]

2.1.5 Cartographie haute résolution du thorax

Le faible nombre d'électrodes, utilisées lors de l'ECG 12D est une limite supplémentaire de ce système. Une technique appelée cartographie haute résolution consiste à positionner entre 20 à 250 électrodes sur le torse afin d'obtenir une résolution spatiale plus fine

de l'activité cardiaque. Une application de cette technique est de reconstruire par la méthode inverse les signaux émis directement par le cœur à partir des enregistrements de surface [Shah et al., 2013]. Dans le cadre de ce travail, la cartographie haute résolution est utilisée afin d'étudier des potentiels de très faibles amplitudes, requérant une très bonne qualité d'enregistrement et un niveau de résolution élevé.

Le système d'enregistrement haute résolution

Le système d'acquisition utilisé dans cette étude est constitué d'un amplificateur permettant d'enregistrer l'activité électrique des électrodes thoraciques avec une haute qualité. Les électrodes sont regroupées par set de 3 bandes possédant respectivement 10, 11 et 11 électrodes sur chaque bande. En tout, 4 sets de 3 bandes, soit 128 électrodes peuvent être utilisées (FIGURE 2.6). Deux électrodes de références sont placées sur le bras gauche et droit et trois électrodes permettent d'enregistrer le WCT. Le système est également doté d'une ceinture de plethysmographie permettant d'enregistrer le signal de respiration.

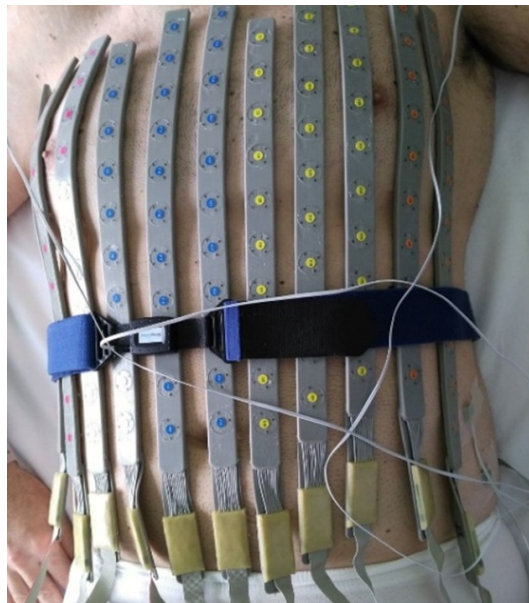


FIGURE 2.6 – **Système d'enregistrement de l'ECG à haute amplification**

Cette photo représente le système d'enregistrement de l'activité cardiaque à haute amplification, utilisée dans cette étude. Au total, 128 électrodes sont disposées sur le torse et 10 électrodes sont placées dans le dos.

2.2 L'enregistrement de l'activité électrique invasif

Une technique complémentaire consiste à insérer un cathéter dans le cœur afin de mesurer les potentiels électriques. A la différence de l'ECG donnant une vision globale

de l'activité électrique, cette méthode invasive permet d'accéder à des informations électriques locales.

Un électrogramme (EGM) est le nom donné au signal enregistré à la surface externe du cœur (EGM épicaudique) ou à l'intérieur du cœur (EGM endocavitaire) à l'aide d'un cathéter. L'enregistrement invasif d'un signal, permet de collecter différents types d'informations tels que le temps d'activation, la direction de propagation et la complexité de l'activité électrique au point considéré. Les EGM permettent une analyse beaucoup plus précise que les signaux enregistrés à la surface du torse, ceux-ci pouvant être parasités par les autres organes.

Les cathéters peuvent mesurer des signaux unipolaires et/ou des signaux bipolaires (FIGURE 2.7). La différence entre un signal unipolaire et un signal bipolaire est présentée dans les paragraphes suivants.

2.2.1 Signaux unipolaires

Un EGM unipolaire correspond à la différence entre une électrode exploratrice et une électrode de référence, placée dans la veine cave inférieure ou dans le dos du patient. L'amplitude d'un signal unipolaire est proportionnelle au front de dépolarisation et inversement proportionnelle au carré de la distance avec l'électrode exploratrice. Le bruit de far field correspondant à une activité lointaine est très élevé puisque l'unipolaire mesure la différence de potentiel entre deux électrodes très éloignées et capte ainsi l'activité électrique « lointaine ».

2.2.2 Signaux bipolaires

Un signal bipolaire correspond à la différence entre deux EGM voisins. Un signal bipolaire possède un meilleur rapport signal sur bruit que les signaux unipolaires et permet ainsi de mieux capter les hautes fréquences contenues dans le signal. Les signaux bipolaires permettent d'éliminer le bruit de far-field et d'analyser l'activité électrique locale. Ils sont en général utilisés afin de localiser les zones cicatricielles ou de fibrose. Dus au faible écart entre les électrodes, les EGMs bipolaires, contrairement aux EGMs unipolaires, sont peu impactés par le bruit de far field. En effet comme le bruit de far field est similaire à chaque instant, en soustrayant deux électrodes proches l'une de l'autre, ce bruit est éliminé faisant ressortir l'activité électrique locale. L'amplitude d'un signal bipolaire diminue en fonction de la distance inter-électrode. Afin de mesurer une activité électrique locale précisément, la distance inter-électrode doit être en général inférieure à 1 cm.

La morphologie et l'amplitude des signaux bipolaires sont directement liés à :

- l'orientation du bipôle par rapport à la direction de propagation du front d'onde ;
- la taille de l'électrode ;
- la distance inter-électrode ;
- le contact entre l'électrode et le tissu cardiaque ;
- la vitesse de conduction ;
- l'orientation du bipôle par rapport à la direction de propagation du front d'onde.

Ainsi, si le front d'onde est perpendiculaire à l'axe du bipôle, l'activité électrique correspondante sera nulle.

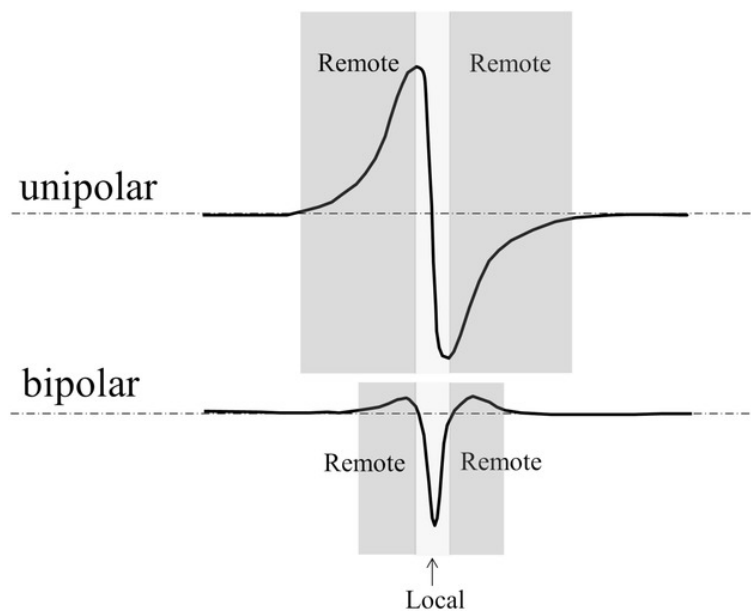


FIGURE 2.7 – **Signaux unipolaires et bipolaires**

Cette figure, extraite de «Electrogram recording and analyzing techniques to optimize selection of target sites for ablation of cardiac arrhythmias» [Bakker, 2019], montre la différence entre un signal unipolaire et un signal bipolaire mesuré en un même point.

A la surface du torse, des signaux unipolaires et bipolaires peuvent être mesurés de la même façon avec les mêmes caractéristiques que celles décrites précédemment.

Chapitre 3

Arythmies et pathologies ventriculaires

Sommaire

3.1	Les principales pathologies ventriculaires	58
3.1.1	Les cardiomyopathies ischémiques	58
3.1.2	Les cardiomyopathies non-ischémiques	60
3.1.3	Le syndrome de Brugada	64
3.1.4	Les canalopathies	67
3.2	Les arythmies ventriculaires létales/responsables des morts subites	68
3.2.1	Les tachycardies ventriculaires	70
3.2.2	Les fibrillations ventriculaires	71

Toutes les pathologies affectant le tissu ventriculaire peuvent être à l'origine du développement de troubles du rythme cardiaque appelées, arythmies ventriculaires. Ces arythmies peuvent être la cause de morts subites, par exemple, lorsque le rythme cardiaque est si élevé, que les contractions cardiaques deviennent inefficaces. Le rôle du substrat dans le maintien des arythmies est majeur. Chaque pathologie possède un substrat qui lui est propre, structurel ou fonctionnel, qui constitue l'élément d'initiation et/ou de maintien des arythmies. Les pathologies les plus fréquentes, à l'origine des arythmies ventriculaires, sont présentées puis, les principales arythmies ventriculaires, conséquences de ces pathologies, sont détaillées. Seules les pathologies et arythmies initialement décrites dans cette étude seront abordées, en excluant les affections les moins fréquentes, observées en cardiologie clinique.

3.1 Les principales pathologies ventriculaires

La mort subite cardiaque est une mort brutale. Elle est la cause de près de 50 000 décès en France chaque année dont 80% sont liés à des origines ischémiques, tel qu'un infarctus du myocarde ou des cardiomyopathies associées donc à des substrats structurels [Zipes and Wellens, 1998, Priori et al., 2015]. En revanche, chez les patients jeunes de moins de 35 ans, les morts subites sont moins souvent associées à des cardiomyopathies structurelles et le plus souvent à des phénomènes considérés comme "électriques"; notamment des maladies génétiques associées à un dysfonctionnement des canaux ioniques. Ces dernières pathologies sont regroupées sous le terme de canalopathies et sont associées à des substrats d'origines fonctionnels. Nous n'aborderons que succinctement les canalopathies tels que le syndrome du QT long et le syndrome repolarisation précoce, car elles sont peu présentes dans la population d'étude de ce travail, mais leur implication sera nécessaire dans de futurs travaux. Un schéma récapitulatif des différentes cardiopathies traitées dans cette étude est représenté FIGURE 3.1.

3.1.1 Les cardiomyopathies ischémiques

Définition Les cardiomyopathies ischémiques correspondent aux altérations liées à une insuffisance d'oxygénation du myocarde, qui sont en général, associées à l'obstruction totale ou partielle d'une ou plusieurs artères coronaires. Ce déficit en oxygène (ischémie) se traduit par une nécrose du tissu myocardique (infarctus du myocarde) qui crée ainsi un substrat structurel favorable aux arythmies ventriculaires.

Diagnostic Les cardiomyopathies ischémiques peuvent s'identifier sur l'ECG par l'ap-

3.1. Les principales pathologies ventriculaires

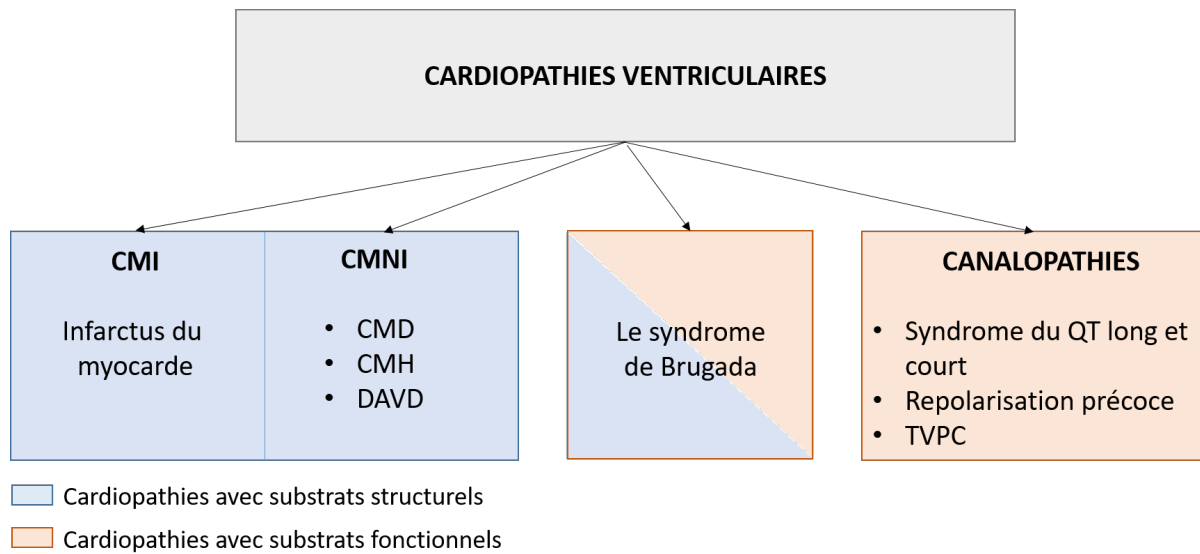


FIGURE 3.1 – Schéma récapitulatif des différentes cardiopathies

Classification des pathologies ventriculaires selon leur physiopathologie. Seules, sont représentées les pathologies ventriculaires incluses dans cette étude.

CMI : cardiomyopathie ischémique, CMNI : cardiomyopathie non ischémique, CMD : cardiomyopathie dilatée, CMH : cardiomyopathie hypertrophique, DAVD : dysplasie arythmogène du ventricule droit, TVPC : tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique

parition d'une onde Q ample ou un changement dans le segment ST et l'onde T. Il est fréquent de différencier une ischémie de localisation sous-épicaudique ou transmurale par un sus-décalage du segment ST, et à l'opposé, une ischémie de localisation sous-endocardique si un sous-décalage du segment ST est présent (FIGURE 3.2).

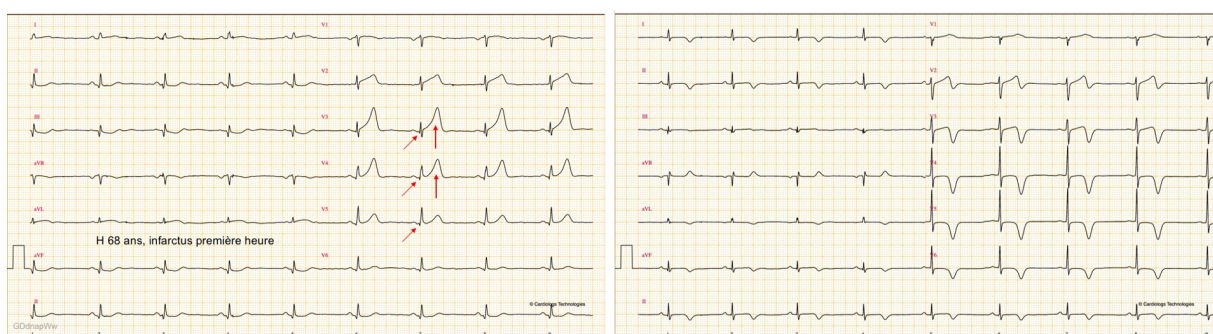


FIGURE 3.2 – Tracé ECG d'une ischémie myocardique

ECG d'une ischémie myocardique montrant des modifications du segment ST et de l'onde T par l'obstruction d'une artère coronaire sous-endocardique à gauche et sous-épicaudique à droite

Extrait du site : <https://www.e-cardiogram.com/cardiomyopathie-dvda/>

3.1.2 Les cardiomyopathies non-ischémiques

Les cardiomyopathies non-ischémiques, sont des maladies affectant le muscle cardiaque, mais non liées à l'obstruction des artères coronaires. Elles peuvent provoquer également des arythmies ou des insuffisances cardiaques. Divers types de cardiomyopathies non-ischémiques sont distingués, notamment les cardiomyopathies dilatées, les cardiomyopathies hypertrophiques ou les dysplasies arythmogènes du ventricule droit [Richardson et al., 1996].

Les cardiomyopathies dilatées

Définition Les cardiomyopathies dilatées (CMD) sont les plus fréquentes des cardiomyopathies non-ischémiques. Elles correspondent à une dilatation des cavités ventriculaires cardiaques, soit à un étirement et un amincissement des parois ventriculaires. La perte d'efficacité du muscle cardiaque est évaluée par divers paramètres tel que la fraction d'éjection ventriculaire gauche. Dans 25% à 30% des cas elle peut avoir une origine génétique par mutation de gènes associés à la structure musculaire [Hershberger et al., 2010].

Le substrat associé à cette cardiomyopathie est caractérisé par un remplacement du tissu sain par de la fibrose. Il est souvent localisé au niveau épicaudique et mid-myocardique, dans la partie basale perivalvulaire et intraventriculaire septale gauche [Muser et al., 2016].

Diagnostic Les examens d'imagerie, comme l'écho-doppler et l'IRM, sont effectués dans le but de détecter et mesurer l'altération des parois ventriculaires, ventricule droit et/ou ventricule gauche, et de localiser les zones altérées. Les performances de détection de ces anomalies structurelles par l'IRM cardiaque sont supérieures à 41% ([Assomull et al., 2006]). Des bilans biologiques et génétiques sont réalisés à la recherche de marqueurs génétiques, pouvant indiquer la sévérité de l'altération myocardique.

Les anomalies électriques créées par cette pathologie ne sont pas spécifiques et identifiables de façon systématique sur un ECG. Dans le cas où ces anomalies électriques sont visibles à la surface du torse, des troubles de la conduction, un QRS bas volté, fragmenté, des troubles de la repolarisation et la présence d'extrasystoles ventriculaires¹ (ESV), peuvent être observées. Un tracé ECG d'une cardiomyopathie dilatée est présenté FIGURE 3.3.

1. contraction ventriculaire prématurée

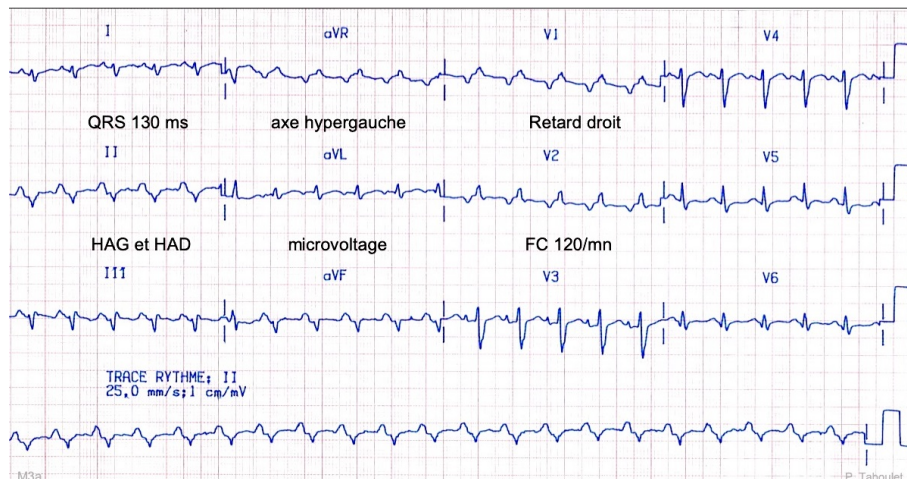


FIGURE 3.3 – Tracé ECG d'une cardiomyopathie dilatée

Présence d'un trouble de la conduction et d'une hypertrophie auriculaire. Le QRS est élargi en DI et bas volté en aVF. HAG : hypertrophie auriculaire gauche, HAD : hypertrophie auriculaire droite. *Extrait du site : <https://www.e-cardiogram.com/cardiomyopathie-dilatee>*

Les cardiomyopathies hypertrophiques

Définition La cardiomyopathie hypertrophique est une maladie, génétique correspondant à l'épaississement du ventricule gauche et touche préférentiellement le septum interventriculaire. Dans ce cas, le cœur doit fournir une énergie plus importante afin de propulser le sang vers les autres organes. Elle peut être associée au terme de cardiomyopathie hypertrophique "obstructive" lorsque l'épaississement crée un obstacle à l'éjection du sang vers l'aorte.

Cette pathologie est associée à une désorganisation des myocytes et à la présence de zones de fibroses dans le myocarde, créant une hétérogénéité du tissu, favorisant les arythmies.

Le diagnostic

Le principal examen réalisé pour le diagnostic de cette pathologie est l'écho-doppler cardiaque. Le caractère obstructif de la cardiomyopathie pourra également être analysé. L'IRM apportera une analyse plus fine des zones hypertrophiées. De façon complémentaire, elle permet de mesurer la masse du ventricule gauche et ainsi confirmer un épaississement de la paroi. Les zones de fibrose pourront également être mises en évidence. Un bilan génétique à la recherche d'une mutation doit également être réalisé.

L'ECG associé à cette cardiomyopathie est le plus souvent anormal. Une hypertrophie du ventricule gauche ou des ondes q profondes sont des caractéristiques typiques de la pathologie (FIGURE 3.4). Des ondes T négatives et très amples dans les dérivations précordiales sont observées lors d'une atteinte apicale. Egalement, l'ECG haute amplification

à la recherche de potentiels tardifs est en faveur d'une augmentation du risque de mort subite si le résultat est positif.

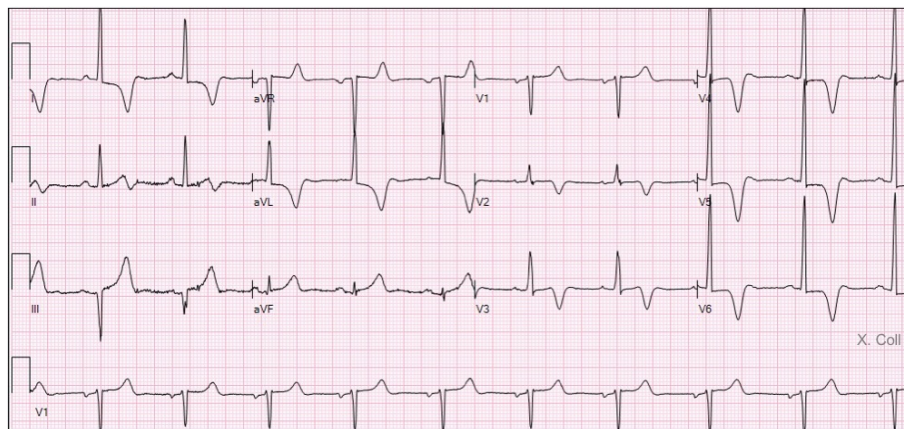


FIGURE 3.4 – **Tracé ECG d'une cardiomyopathie hypertrophique**
Présence d'une HVG et d'ondes T inversées. HVG : hypertrophie du ventricule gauche. *Extrait du site : <https://www.e-cardiogram.com/cardiomyopathie-hypertrophique>*

Le risque de mort subite est difficilement quantifiable, mais des syncopes inexplicées, des épisodes de tachycardies et une adaptation anormale à l'effort sont autant d'arguments en faveur d'une augmentation du risque de mort subite.

La dysplasie arythmogène du ventricule droit

Définition La dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD) correspond au remplacement des cellules cardiaques par du tissu fibro-adipeux principalement localisé dans l'épicarde pouvant s'étendre jusqu'à l'endocarde. La DAVD correspond majoritairement à une atteinte du ventricule droit, mais une atteinte du ventricule gauche ou des deux ventricules à la fois est également possible. Ce substrat fibro-adipeux est arythmogène et peut favoriser le déclenchement d'arythmies ventriculaires pouvant provoquer une mort subite chez les sujets jeunes.

Cette cardiomyopathie touche majoritairement les hommes, souvent jeunes, avant 40 ans. La DAVD est souvent causée par des mutations génétiques (environ 60% des cas en 2020 [Ohno, 2016]).

Diagnostic Les caractéristiques électriques correspondant à cette pathologie sont multiples : onde T négatives en V1 à V3, et parfois au-delà de V3 (associé à un risque de mort subite plus élevé), onde epsilon² en V1 et un QRS plus large en V1 qu'en V6 (FIGURE 3.5).

D'autres examens sont effectués afin de diagnostiquer une DAVD.

2. micro-potentiel situé à la fin de l'activité ventriculaire

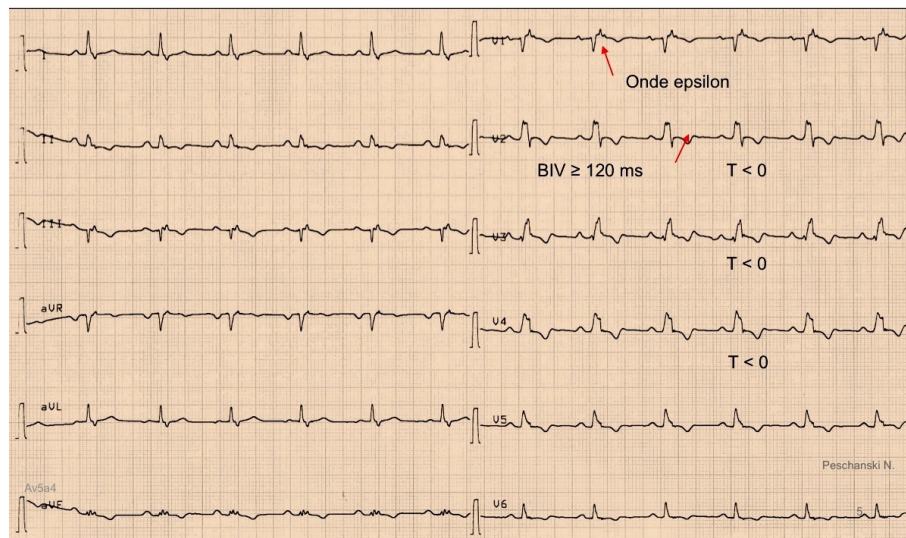


FIGURE 3.5 – **Tracé ECG d’une dysplasie arythmogène du ventricule droit**
Présence d’une onde epsilon en V1 et d’ondes T inversées dans toutes les dérivation précordiales et d’un bloc intra-ventriculaire (BIV). *Extrait du site :*
<https://www.e-cardiogram.com/cardiomyopathie-dvda/>

L’ECG Holter, qui contrairement à l’ECG standard permet un enregistrement de l’activité électrique sur un temps plus long, permet de mettre en avant les ESV polymorphes. Une épreuve d’effort permet également de majorer les ESV. L’ECG à haute amplification recherche la présence de potentiels tardifs. Un examen des potentiels tardifs négatifs, n’exclue pas un diagnostic de DAVD. L’examen des potentiels tardifs sera détaillé dans le chapitre 5.

Différents types d’examens d’imagerie sont également effectués. L’échographie cardiaque ainsi que l’angiographie cardiaque peuvent montrer une dilatation du ventricule droit et des anomalies de la cinétique segmentaire.

L’IRM est un examen majeur dans le diagnostic des DAVD puisqu’elle permet de détecter, une dilatation du ventricule droit et des anomalies de la cinétique segmentaire, mais également de mettre en évidence les régions fibro-adipeuses. Cependant, il a été démontré que l’IRM peut être limité par une détection de faux positifs trop élevée. Inversement, un examen IRM normal ne permet pas d’exclure le diagnostic de DAVD puisque des formes très localisées existent sans être identifiables à l’IRM. La sensibilité de détection des anomalies structurelles de DAVD par imagerie IRM est variable d’une étude à l’autre. Un bilan génétique à la recherche de mutations génétiques, est également réalisé. L’ensemble des examens réalisés afin de diagnostiquer les DAVD permet d’établir un score de diagnostic bien établi ([Calkins et al., 2017]) .

3.1.3 Le syndrome de Brugada

Le syndrome de Brugada (BrS) a longtemps été considéré comme une canalopathie, substrat arythmogène d'origine fonctionnels, mais elle est actuellement associée à une pathologie d'origine structurelle.

Définition Le syndrome de Brugada est une maladie génétique (dysfonction du canal sodique) dans 20 à 33% des cas, et responsable de 20% des morts subites sans cardiomyopathies sous-jacentes [Brugada and Brugada, 1992]. Les patients sont le plus souvent asymptomatiques. Le réel enjeu est de détecter chez ces sujets, ceux qui peuvent présenter des syncopes par arythmie ventriculaire, ou un arrêt cardiaque.

Deux hypothèses ont été longtemps discutées afin d'expliquer les origines de ce syndrome. La première relate une anomalie fonctionnelle de repolarisation, due à la mutation de plusieurs gènes, qui seraient à l'origine de ce syndrome. La mutation du gène le plus fréquent est le SCN5A dans 15 à 33% des cas. Celui-ci joue un rôle majeur dans la fabrication du canal sodique. La mutation de celui-ci entraîne donc un dysfonctionnement du canal sodique provoquant une dispersion de la repolarisation entre les couches de l'endocarde et de l'épicarde (FIGURE 3.6).

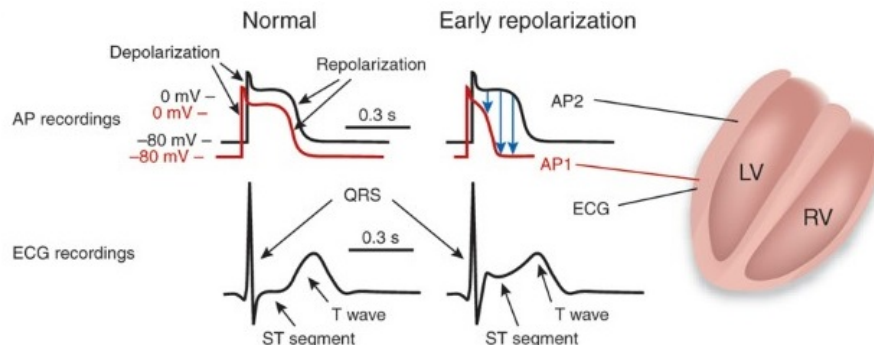


FIGURE 3.6 – **Syndrôme de Brugada : dispersion de la repolarisation**

A gauche, la figure montre les potentiels d'actions, dans un cas normal et l'ECG correspondant.

A droite, l'impact d'une repolarisation précoce sur les potentiels d'action et l'ECG, est présentée.

Extrait de [Nattel, 2010]

La seconde hypothèse, met en avant une anomalie de la dépolarisation. Dans ce cas, la vitesse de conduction serait ralentie dans le ventricule droit et la présence d'un substrat arythmogène favoriserait le développement de cette pathologie (FIGURE 3.7). Koonlawee Nademanee [Nademanee et al., 2011] fut le premier à montrer que la région du RVOT (right ventricular outflow tract) serait arythmogénique chez les patients atteints du syn-

drome de Brugada. Par la suite, d'autres études en accord avec les résultats de K. Nadeem ont démontré la présence d'un substrat structural dans la région du RVOT, se traduisant par la présence de potentiels anormaux fragmentés [Kofune et al., 2011, Zhang et al., 2016].

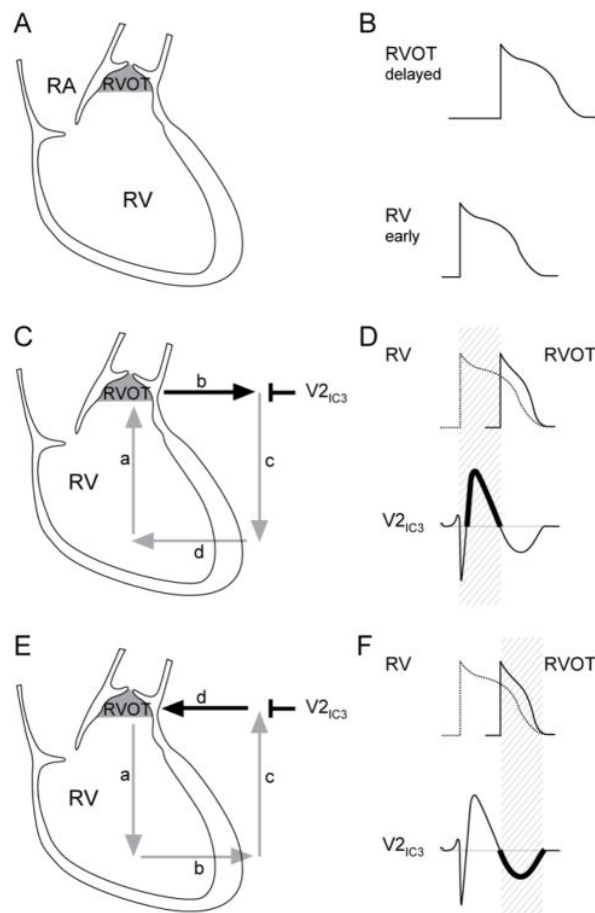


FIGURE 3.7 – **Syndrome de Brugada : anomalie de la dépolarisation**

Une conduction ralentie dans le VD, entraîne une activation tardive du RVOT (1A). Le potentiel d'action du RVOT est donc retardé (1B haut) par rapport au potentiel d'action du ventricule droit (VD), (1B bas). Au début du cycle cardiaque (1D) le potentiel membranaire du VD est plus positif que le RVOT, et agit comme une source, conduisant le courant électrique vers le RVOT (1C, direction a). Afin d'assurer un circuit fermé, le courant se déplace du RVOT vers le milieu extracellulaire du VD. (1C, direction c). Une électrode positionnée sur le RVOT (en V2 par exemple) enregistre une déflexion positive (1C, direction b). Durant cette phase du cycle cardiaque l'électrode enregistre une élévation du segment ST (1D, bas, trait en gras). Puis le courant, se déplaçant du milieu extracellulaire vers l'intérieur du VD, crée une dépression du segment ST (1C, direction d). Dans la prochaine phase du cycle cardiaque (1F), le gradient de potentiels entre le VD et le RVOT sont inversés, puisque le potentiel membranaire est désormais plus positif dans le RVOT que dans le VD. Le RVOT cette fois agit comme une source, conduisant le courant électrique en circuit fermé dans le sens inverse (1E). Le courant s'éloigne de la voie précordiale droite (1E, d), entraînant une onde T négative (1F, bas, trait en gras).

Figure extraite de [Meregalli et al., 2005] modifiée par Arthur Wilde [Wilde et al., 2010] ;

Présentement, aucune de ces deux hypothèses n'est privilégiée.

Diagnostic

Le syndrome de Brugada se traduit sur un ECG standard par un bloc incomplet droit (BID) et une élévation du segment ST. Trois types sont à différencier (FIGURE 3.8) :

- le type 1 : BID avec un sus-décalage du segment ST en dôme, principalement sur les dérivations précordiales V1 et/ou V2, et plus rarement V3, avec une élévation du point J³ de plus de 2 mm au-dessus de la ligne isoélectrique. L'onde T est négative en V1 et V2 et parfois V3 ;
- le type 2 : BID avec un sus-décalage du segment ST en selle, avec une élévation du point J de plus de 2 mm au-dessus de la ligne isoélectrique. L'onde T est positive ou biphasique ;
- le type 3 : BID avec un sus-décalage du segment ST en selle, avec une élévation du point J de plus de 1 mm au-dessus de la ligne isoélectrique.

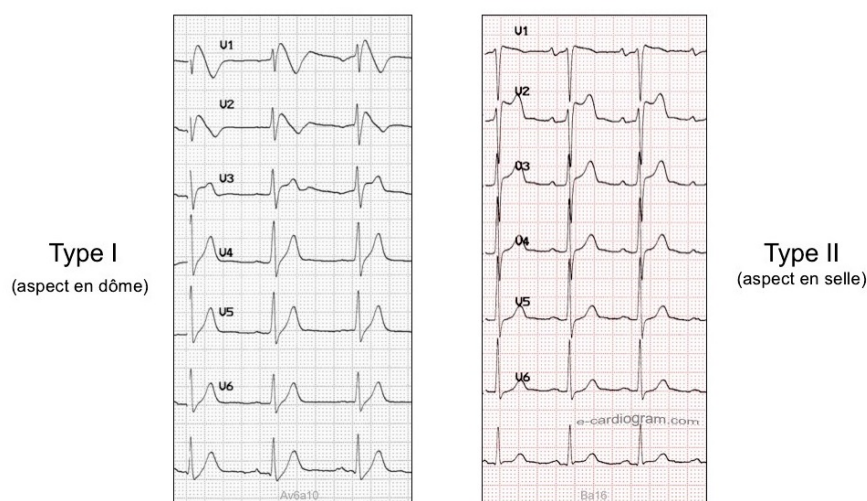


FIGURE 3.8 – Tracé ECG d'un patient atteint du syndrome de Brugada
 Le tracé de gauche montre un syndrome de Brugada de type I avec élévation du segment ST en forme de dôme (visible en V1 et V2). Le tracé de droite montre un syndrome de Brugada de type II avec élévation du segment ST en forme de selle (visible en V2). *Extrait du site <https://www.e-cardiogram.com/syndrome-de-brugada-generalites/>*

Les tests pharmacologiques, parfois couplés à des épreuves d'efforts, sont généralement utilisés pour mettre en avant certaines pathologies comme l'utilisation de l'ajmaline dans le syndrome de Brugada. L'ajmaline injectée en intraveineuse permet de bloquer les canaux sodiques responsables du sus décalage du segment ST et de favoriser l'apparition d'un ECG typique Brugada. Les types 2 et 3 ne sont pas toujours associés au syndrome de

3. crochetage à la fin du QRS

Brugada. Le test à l'ajmaline permet de transformer les types 2 et 3 en type 1 si le patient est atteint du syndrome de Brugada. En effet, seul un ECG de type 1 permet un diagnostic positif de cette pathologie.

Une autre manœuvre est de placer les électrodes V1 et V2 au 2ème et 3ème espace intercostal respectivement. Cette méthode permet, de la même façon que le test à l'ajmaline, de transformer les types 2 et 3 en type 1 et d'éviter un test pharmacologique.

Le risque de mort subite est difficile à quantifier. Cependant, le type 1 spontané, sans provocation par un test supplémentaire, semble avoir la plus forte valeur prédictive afin d'évaluer le risque de mort subite.

3.1.4 Les canalopathies

Les canalopathies sont des maladies génétiques responsables d'une dysfonction du canal sodique, potassique ou calcique. Différents types de canalopathies existent, telles que le syndrome du QT long ou court, ou les TV catecholergiques. Le syndrome de repolarisation précoce sera également inclu dans ce groupe de cardiopathies. Une caractéristique des canalopathies à la différence des cardiomyopathies, est la présence d'un substrat structurel apparent normal.

Le syndrome du QT long

Le syndrome du QT long correspond à une anomalie de la repolarisation, caractérisée par un allongement de l'intervalle QT [Priori et al., 2003]. Ce syndrome apparaît sur des cœurs structurellement normaux. Il est la conséquence d'une mutation d'un gène codant pour les canaux ioniques (potassique et sodique). Cette mutation crée un dysfonctionnement de l'activité électrique pouvant provoquer une torsade de pointes⁴ et entraîner une mort subite.

Le syndrome du QT court

Le syndrome du QT court est une pathologie très rare touchant principalement les sujets jeunes et est caractérisé par un intervalle QT court (300 ms) sur l'ECG de surface. Il est associé à un risque de mort subite par arythmie ventriculaire élevé. Il est la conséquence d'une mutation des gènes KCNQ1, KCNH2 et KCNJ2, tous codant pour les canaux potassiques. Ces mutations entraînent un raccourcissement du potentiel d'action, et donc un raccourcissement de l'intervalle QT [Campuzano et al., 2015].

4. tachycardie ventriculaire polymorphe

La repolarisation précoce

La repolarisation précoce a longtemps été considérée comme bénigne, mais sa corrélation avec un risque de mort subite est désormais avérée [Haïssaguerre et al., 2008]. La repolarisation précoce correspond à la présence d'une onde J à la fin du complexe QRS. Sur l'ECG, une élévation du segment ST pourra être remarquée.

Afin d'expliquer cette pathologie, deux hypothèses se confrontent, l'une liée à des anomalies de repolarisation et l'autre liée à des anomalies de dépolarisation.

Une repolarisation asynchrone entre l'épicarde et l'endocarde constitue la première hypothèse, alors que la seconde est fondée sur l'observation de substrats structuraux, lors d'explorations invasives, constituant des arguments en faveur d'une dépolarisation anormale [Nademanee et al., 2019].

La TV catécholergique

La tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique (TVPC) est une maladie génétique sévère touchant principalement les sujets très jeunes (entre 7 et 9 ans). Elle est caractérisée par une tachycardie ventriculaire (TV) induite par les catécholamines⁵, se manifestant par une syncope ou une mort subite ([Leenhardt et al., 2012]). Deux gènes sont, à ce jour, associés à la TVPC : le RyR2 dans 55% à 65% des cas et le CASQ2, plus rare dans 2% des cas. Un diagnostic précoce permettrait d'augmenter considérablement l'espérance de vie de cette maladie souvent fatale.

3.2 Les arythmies ventriculaires létales/responsables des morts subites

Une arythmie est un trouble du rythme cardiaque (ralentissement, accélération ou irrégularité) qui peut être bénigne ou maligne. On parle d'arythmie ventriculaire, lorsqu'elle se manifeste dans les ventricules. Les arythmies ventriculaires à la différence des arythmies auriculaires sont associées à un risque de mort subite élevé. Comprendre leurs mécanismes et identifier leurs origines, sont donc essentiels afin de proposer aux patients un diagnostic fiable et un traitement efficace.

La mort subite est un fléau majeur puisqu'elle représente entre 180 000 et 350 000 décès par an en Europe et aux Etats-Unis, touchant en majorité les populations entre 45

5. Amines jouant le rôle de neurotransmetteur dans le système nerveux central ou dans le système nerveux sympathique.

et 75 ans. Elle se définit comme une mort naturelle survenant de façon inattendue dans l'heure qui suit les premiers symptômes. Le principal mécanisme des morts subites est la fibrillation ventriculaire (FV).

Les arythmies ventriculaires sont liées à l'interaction entre différents facteurs arythmogènes décrits par le triangle de Coumel [Coumel, 1987]. Cette triade présentée FIGURE 3.9, schématise les interactions placées aux sommets, que sont, un substrat arythmogène, un facteur déclencheur, et le système nerveux autonome.

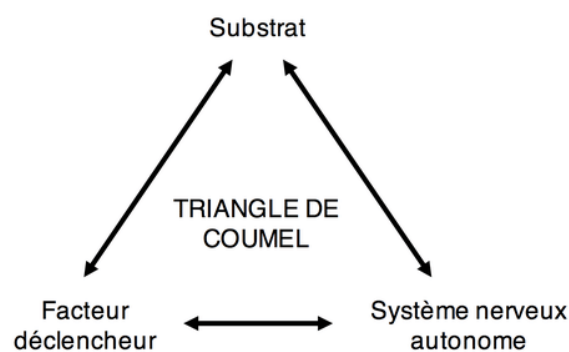


FIGURE 3.9 – Le triangle de Coumel
Adapté de [Coumel, 1987]

Le facteur déclencheur correspond au trigger électrique ("l'étincelle") qui déclenche l'arythmie par l'activation du substrat. Les ESV en sont un exemple.

Le substrat est le support anatomique et/ou électrophysiologique permettant le maintien de l'arythmie.

Un premier type de substrat est le substrat fonctionnel, purement électrique, caractéristique des canalopathies, et correspondant à une dysfonction des canaux ioniques. Un deuxième type de substrat, beaucoup plus fréquent, est le substrat dit structurel. Il est caractérisé par le remplacement de la structure musculaire (myocarde) par des zones de fibrose ou de graisse, inertes électriquement, mais créant des perturbations de la propagation électrique dans le tissu myocardique sain. Chaque cardiopathie possède un substrat qui lui est propre. Une cardiomyopathie ischémique (liée à un infarctus du myocarde), est souvent caractérisée par des zones denses de tissus nécrosés, de localisation endocardique dans le ventricule gauche, alors que le substrat présent dans les cardiomyopathies non-ischémiques, est plutôt associé à des régions de fibrose épicaudique, touchant de manière

plus diffuse et "éparpillée" les ventricules droit et gauche.

Le système nerveux autonome a la possibilité d'agir sur les deux précédents facteurs. Le niveau d'excitation du système nerveux autonome permet d'intensifier ou d'inhiber la sensibilité du substrat et la conductivité du tissu, favorisant le déclenchement de l'arythmie.

Dans la suite de cette partie, deux arythmies ventriculaires associées à un risque de mort subite élevé sont présentées : la tachycardie ventriculaire et la fibrillation ventriculaire.

3.2.1 Les tachycardies ventriculaires

La tachycardie ventriculaire (TV) correspond à une accélération organisée du rythme cardiaque supérieure à 100 battements/min dont l'origine provient du ventricule droit ou gauche. On distingue les TV lentes (100 à 130 battements par minute) des TV rapides (la fréquence pouvant atteindre à 250 battements par minute). Il est possible de distinguer les TV à QRS monomorphes, ayant un aspect ("morphologie") uniforme pour tous les complexes QRS ; des TV à QRS polymorphes, généralement plus sévères, présentant plusieurs variations de morphologies (FIGURE 3.10). La TV peut dans certains cas dégénérer en fibrillation ventriculaire. La contraction des ventricules est ici totalement désorganisée conduisant à une mort instantanée du patient en l'absence de réanimation [Zipes and Wellens, 1998].

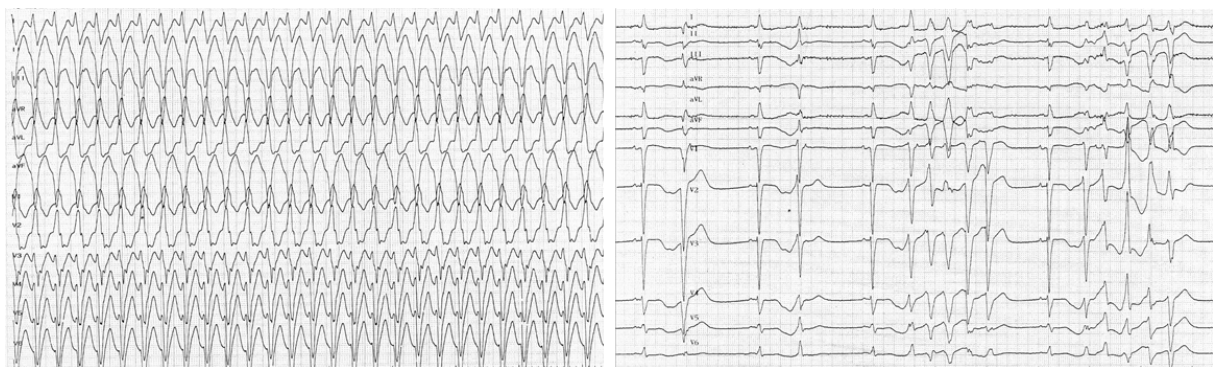


FIGURE 3.10 – **Les tracés de la tachycardie ventriculaire**
 A gauche tachycardie monomorphe et à droite tachycardie polymorphe.
Extrait de <https://www.cardiocases.com>

Deux mécanismes principaux sont à l'origine des TV : les foyers automatiques et les mécanismes de réentrées [Saoudi et al., 2001, Kléber and Rudy, 2004, Samie, 2001].

Un automatisme anormal est caractérisé par l'apparition d'une dépolarisation diastolique spontanée, impactant des cellules qui sont normalement dépourvues de tout automatisme. Ce phénomène est appelé foyer ectopique. Des ESV peuvent alors se produire. Chez un patient sain, la conduction électrique est initiée par le nœud sinusal avec une fréquence entre 60 et 100 battements par minute. Or dans le cas des foyers ventriculaires automatiques, une activité électrique est déclenchée dans le ou les ventricule(s) prenant le pas sur le rôle du nœud sinusal. La conduction électrique est alors initiée par ces foyers ventriculaires, avec une automaticité plus rapide que celle du nœud sinusal, entraînant une tachycardie ventriculaire.

La tachycardie par réentrée est le mécanisme de maintenance le plus fréquent rencontré en clinique. Il se traduit par la propagation continue et cyclique d'une impulsion électrique autour d'un obstacle créant ainsi un circuit de réentrée. Cette impulsion électrique traverse des tissus qu'elle vient d'activer et qui sont de nouveaux excitables.

Plusieurs conditions doivent être rassemblées afin de créer une réentrée :

- l'existence d'un bloc unidirectionnel (conduction possible dans un seul sens) ;
- une vitesse de conduction lente et une période réfractaire courte [Allessie et al., 1977] ;

Comme nous l'avons vu dans le chapitre 1, les cellules possèdent une période réfractaire durant laquelle la cellule n'est plus excitable. Ainsi, la propagation électrique en l'absence de toutes anomalies ne permet aucune propagation électrique rétrograde. Le mécanisme de réentrée, se produit lorsque l'impulsion électrique rencontre un obstacle unidirectionnel couplé à une vitesse de conduction ralentie. Prenons l'exemple de la FIGURE 3.11 schéma 4. La propagation électrique se propage à une vitesse normale dans la voie A et C tandis que l'impulsion rencontre un bloc unidirectionnel dans la voie B et se retrouve donc bloquée. La propagation électrique dans la voie C peut revenir, de façon rétrograde, et re-activer le tissu dans la voie B si la vitesse de propagation est ralentie. Une nouvelle activation est alors possible. Ainsi, le mécanisme de réentrée se perpétue et s'auto-entretient. Ces obstacles peuvent être de nature structurelle (zone de fibrose ou de nécrose) ou une zone fonctionnellement inexcitable.

3.2.2 Les fibrillations ventriculaires

La fibrillation ventriculaire

La FV correspond à une activité anarchique, désorganisée de la contraction des ventricules (FIGURE 3.12). Le cœur ne réalise plus sa fonction de pompe. Si aucune intervention (défibrillation, massage cardiaque) n'est réalisée dans les minutes qui suivent la FV, le patient décèdera.

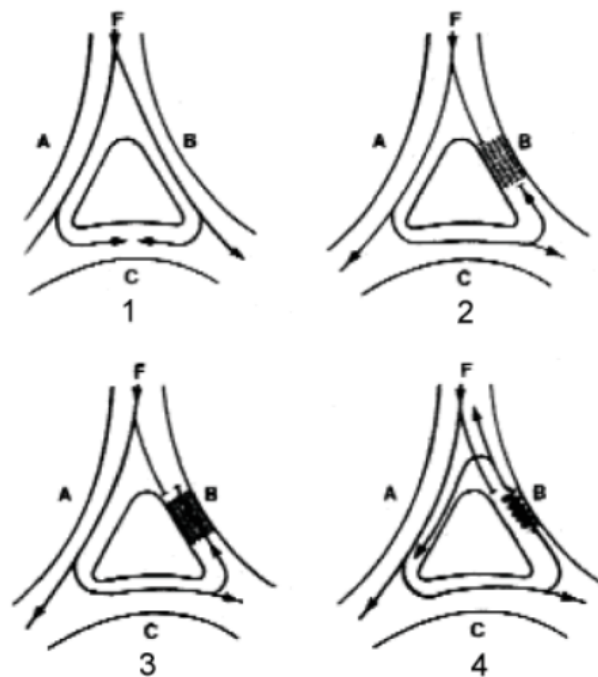


FIGURE 3.11 – Mécanisme de réentrée

Le schéma 1 montre une conduction normale. L'impulsion en F emprunte les deux voies A et B, pénètre dans la voie C et meurt au point de collision. **Le schéma 2 présente un bloc bidirectionnel.** L'impulsion en F emprunte les deux voies A et B. La présence du bloc bidirectionnel en B bloc la propagation antérograde. L'impulsion se propage normalement et A et C mais elle est également bloquée dans le sens rétrograde en B. **Le schéma 3 présente un bloc unidirectionnel.** L'impulsion en F emprunte les deux voies A et B. La présence du bloc unidirectionnel en B bloc la propagation antérograde. L'impulsion se propage normalement et A et C mais elle peut également se propager dans le sens rétrograde en B. Si le temps mis par l'influx pour parcourir A, B et C est inférieur à la période réfractaire de F l'impulsion meurt. **Le schéma 4 présente une réentrée.** Cette fois, la conduction rétrograde en B est ralentie et peut réactiver le tissu dans la voie B. Une nouvelle activation de F est possible et traduit la réentrée. Ce mécanisme se répète si A est de nouveau excitable définissant un mouvement circulaire auto-entretenu.

Extrait de "Revue médicale Suisse".

Bien que la fibrillation ventriculaire soit liée à une activité chaotique et désorganisée des ventricules, de nombreuses études ont démontré que les mécanismes déclenchant la FV, sont eux, bien organisés. Les mécanismes responsables de la FV peuvent se diviser en 4 phases : l'initiation, la transition, la maintenance et l'évolution [Anderson et al., 2019, Krummen et al., 2016]. Ces quatre phases sont présentées dans la figure ci-dessous (FIGURE 3.13).

L'initiation de la VF est déclenchée par des ESV ou due à une TV qui dégénère. Pour les patients ne présentant pas d'anomalies structurales, les extrasystoles sont gé-

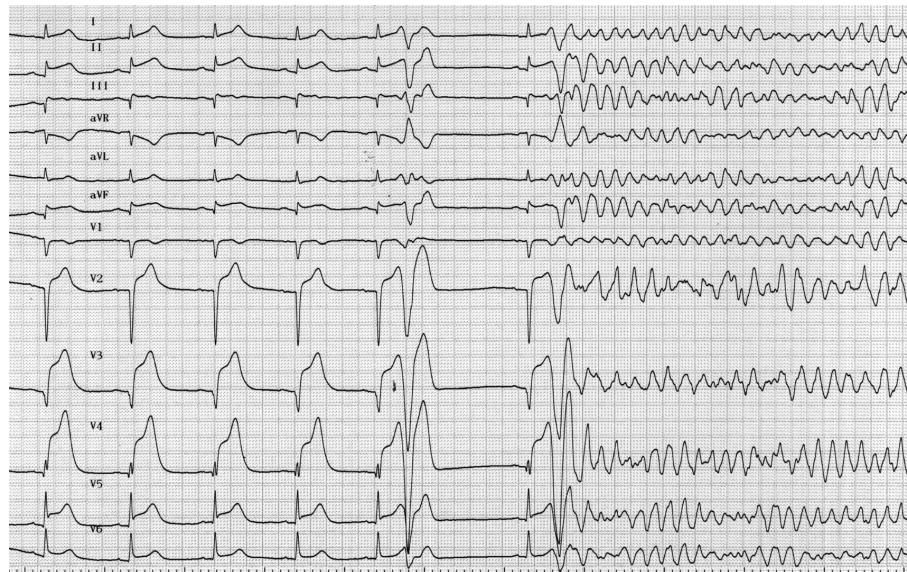


FIGURE 3.12 – **Tracé ECG de la fibrillation ventriculaire**
Présence d'un infarctus du myocarde et présence d'ESV (également phénomène d'onde R sur T).

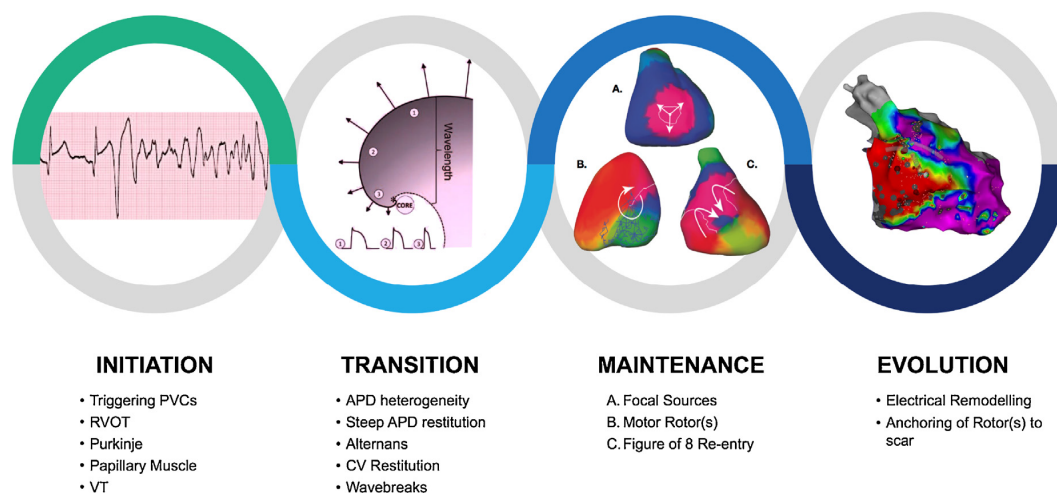


FIGURE 3.13 – **Les mécanismes de la FV**

Les mécanismes supposés à l'origine de la FV, peuvent être décrits selon quatre phases : 1. l'initiation, 2. la transition, 3. la maintenance et 4. l'évolution.

Extrait de "Catheter Ablation of Ventricular Fibrillation" [Anderson et al., 2019]

néralement originaires du RVOT, du réseau de Purkinje, des muscles papillaires ou du myocarde ventriculaire et sont en général très précoces [Janse et al., 1986, Haïssaguerre et al., 2002]. Au contraire, lorsque les patients présentent des altérations structurales, les ESV peuvent être originaires de zones de fibroses ventriculaires, pour les cardiomyopathies non-ischémiques, ou de cicatrices d'infarctus, pour les cardiomyopathies ischémiques.

Bien que les mécanismes impliqués dans la transition et la maintenance de la FV

restent encore flous, plusieurs hypothèses sont envisagées. L'hypothèse principale met en avant la présence de multiples ondelettes favorisées par un substrat anormal. Ces ondelettes se propagent à travers des zones hétérogènes du myocarde (ne possédant pas les mêmes propriétés), dans toutes les directions, formant des spirales qui s'auto-entretiennent. La deuxième hypothèse repose sur la présence d'un unique rotor mobile qui viendrait maintenir la FV [Gray et al., 1995, Jalife, 2000]. Il n'est pas exclu que les deux hypothèses puissent cohabiter.

Un cas particulier : la fibrillation ventriculaire idiopathique

Chez les sujets de plus de 35 ans, les cardiopathies ischémiques (infarctus du myocarde) et les cardiomyopathies sont les pathologies les plus fréquentes à l'origine des morts subites ([Al-Khatib et al., 2018]). Chez les sujets jeunes, les pathologies congénitales, les canalo-pathies (héréditaires) et les morts subites dites "inexpliquées" sont dominantes. Les morts subites inexpliquées représentent 14% à 23% des morts subites chez les jeunes de moins de 35 ans [Haïssaguerre et al., 2020]. Dans le cas où aucune anomalie électrique, structur-elle ou métabolique n'est décelée après de multiples tests cliniques (tests médicamenteux, examen ECG et examen par imagerie), chez les patients ayant été réanimés (7% de sur-vivants); et lorsqu'elles sont associées à une fibrillation ventriculaire authentifiée par un ECG, ces morts subites inexpliquées sont appelées fibrillation ventriculaire idiopathique (FVI).

Cependant, une étude récente ([Haïssaguerre et al., 2018]) menée par les équipes du LIRYC, a démontré que des investigations plus détaillées, permettraient d'expliquer la majorité des FVI. En étudiant les EGMs endocardiques et épicaudiques, ils montrèrent que les substrats anormaux maintenant la FV, seraient dus à des altérations structurelles (dans 62% des cas de l'étude). En revanche, chez les patients ne présentant pas d'anomalies structurelles (29%), un autre mécanisme génère la FV sous la forme d'activités situées de manière dominante dans le réseau de Purkinje (FIGURE 3.14).

Ces résultats ont été confirmés dans une nouvelle étude parue en 2020 [Haïssaguerre et al., 2020]. Sur 50 patients ayant survécu à un épisode de FV, 68% ont révélé la présence de cardiomyopathies micro-structurelles, et 20% posséderaient une anomalie électrique du Purkinje. Par conséquent, identifier les micro-pathologies sous-jacentes générant la FV représente un enjeu majeur pour la prévention de ces morts prématurées.

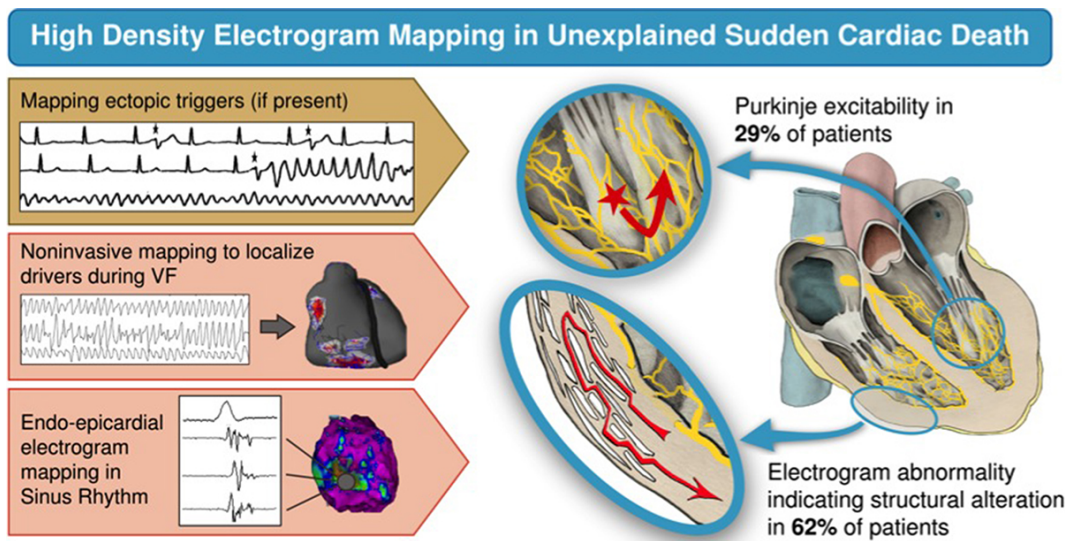


FIGURE 3.14 – Les mécanismes de la FVI

Cette figure est extraite de [Haïssaguerre et al., 2018]. Elle résume les résultats de l'étude incluant 24 patients qui après réanimation ont été diagnostiqués avec une FVI. Cette figure montre que pour 62% de ces patients, des zones altérées du myocarde, générant des micro-potentiels anormaux, sont observées lors de la cartographie endocardique/épicardique invasive par cathéter. Et, pour 29% de ces patients aucune anomalie structurelle n'est observée, mais leur FVI pourrait être la conséquence d'une anomalie fonctionnelle du Purkinje.

Conclusion : partie 1

Cette première partie a permis d'aborder les bases de l'électrophysiologie cardiaque et de présenter les diverses techniques d'enregistrement de l'activité électrique cardiaque. Ainsi, grâce à ces techniques d'enregistrement des potentiels électriques, aux diverses techniques d'imagerie cardiaque (IRM, scanner), aux tests pharmacologiques et aux épreuves d'effort, la détection et le diagnostic des pathologies cardiaques sont aujourd'hui très performants. Une brève description des cardiopathies traitées dans cette étude, est présentée dans cette partie. Ces cardiopathies et leurs caractéristiques sont reportées dans le tableau FIGURE 3.15.

Cependant, dans certains cas, aucun des examens cliniques ne permet de mettre en avant ces pathologies, et de sévères arythmies, tels que les TV et les FV, peuvent en résulter, et conduire au décès prématuré du patient. Certains substrats impliqués dans ces arythmies ventriculaires létales restent encore inaccessibles. L'ECG actuel, bien qu'il représente une aide au diagnostic non-discutable, n'a pas connu d'évolutions majeures, depuis les années 1950. L'amélioration des techniques de détection non-invasives est donc, aujourd'hui encore une nécessité.

Ces dernières années, de nombreuses études afin d'améliorer la stratification du risque de morts subites furent menées [Lopera and Curtis, 2009, Liew, 2015]. L'amélioration des techniques d'imagerie, la recherche de nouveaux biomarqueurs physiologiques et électriques sont à l'étude, mais leur spécificité et leur rôle dans la stratification du risque restent pour le moment insuffisants. Ainsi, notre projet a pour ambition d'enrichir les techniques de détection non-invasives, et d'avancer dans la stratification des patients à risque de mort subite. Les prochaines parties de ce travail, visent à répondre à ces objectifs.

CARDIOPATHIE	DEFINITION	ETIOLOGIE DU SUBSTRAT	LOCALISATION DU SUBSTRAT	ECG	AUTRES EXAMENS
Infarctus du myocarde	Obstruction totale ou partielle d'une ou plusieurs artères coronaires	Fibrose/nécrose de la région ischémique	Sous endocardique	Onde Q ample, modification du segment ST et de l'onde T	Echographie cardiaque et IRM anormaux
CMD	Dilatation des cavités cardiaques ventriculaires	Fibrose	Epicardique et midmyocardique, partie basale perivalvulaire et intraventriculaire septale gauche	Trouble de la conduction HVG	Echographie cardiaque et IRM anormaux
CMH	Epaississement ventriculaire	Fibrose	Epicarde et endocarde	HVG, onde Q profondes, troubles de la repolarisation	Echographie cardiaque et IRM anormaux
DAVD	Remplacement des cellules cardiaques par du tissu fibro-adipeux	Tissu fibro-adipeux	Epicarde et endocarde du ventricule droit	Troubles de la repolarisation, onde epsilon	Echographie cardiaque et IRM anormaux
Syndrome de Brugada	Maladie génétique rare qui se caractérise par des anomalies spécifiques sur l'ECG	Anomalie de repolarisation ou de dépolarisation Mutation du gène SCN5A	RVOT	Sus-décalage du point J	IRM normal
Syndrome du QT long ou court	Dysfonction du canal potassique et/ou sodique	Mutation des gènes KCNQ1, HERG, SCN5A (QTL) et KCNQ1, KCNH2 et KCNJ2 (QTC)	/	Troubles de la repolarisation	IRM normal
Repolarisation précoce	Repolarisation précoce	Mutation génétiques? Substrat structurel ?	Inféro-lateral ventriculaire gauche	Onde J, élévation du segment ST	IRM normal
TVPC	TV induite par les catécholamines	Mutation des gènes RyR2 et le CASQ2	/	ECG normal	IRM normal

 Cardiopathie structurelle

 Canalopathies


 Cardiopathie structurelle/fonctionnelle ?

FIGURE 3.15 – **Tableau récapitulatif des pathologies cardiaques ventriculaires étudiées dans ce travail**

CMD : cardiomyopathie dilatée, CMH : cardiomyopathie hypertrophique, DAVD : dysplasie arythmogène du ventricule droit, TVPC : tachycardie ventriculaire polymorphe catécholaminergique, HVG : Hypertrophie du ventricule gauche, ESV : Extrasystole ventriculaire, BID : Bloc incomplet droit, RVOT : Right ventricular outflow tract



Deuxième partie

MESURE ET DETECTION DES POTENTIELS ANORMAUX : ETAT DE L'ART ET APPLICATIONS

Introduction : partie 2

La partie précédente a soulevé une problématique majeure : détecter les patients à risque de faire une mort subite, notamment pour les patients ne présentant aucun signe de cardiopathies, après divers examens médicaux.

Afin d'améliorer les techniques de stratification du risque de mort subite, le premier enjeu est de comprendre la signature électrique des substrats structurels arythmogènes. Un état de l'art de diverses études, analysant les propriétés électriques des substrats structurels par cartographies invasives, épicaudiques et endocardiques, est abordé dans le chapitre 4.

Le chapitre 5 présente une technique permettant de détecter à la surface du torse, les micro-potentiels tardifs, retardés par rapport à l'activité ventriculaire principale, émanant des zones altérées du myocarde. Pour être observés à la surface, ces micro-potentiels requièrent une très bonne qualité d'enregistrement, et un niveau de bruit très faible. La technique du "signal averaging", notée SAECG, permet notamment de réduire le bruit aléatoire, afin de mettre en évidence des micro-potentiels. Une présentation détaillée de la méthode de SAECG est proposée dans le chapitre 6, ainsi que l'évaluation de ses performances à supprimer différents types de bruit. Cette méthode est utilisée dans la détection d'autres micro-potentiels, comme la détection du micro-potentiel du faisceau de His. Ce faisceau est un potentiel très fin et micro-volté, et est comparable aux micro-potentiels anormaux. Les résultats de la détection de ce micro-potentiel utilisant le SAECG pour le mettre en évidence, sont exposés dans le chapitre 7.

Chapitre 4

Caractérisation électrique du substrat arythmogène

Sommaire

4.1	Rappel : définition d'un substrat arythmogène	86
4.2	Caractérisation des potentiels électriques anormaux	86
4.2.1	Analyse de la morphologie des potentiels anormaux	86
4.2.2	Analyse fréquentielle	89
4.2.3	Hypothèses des causes à l'origine de potentiels anormaux . . .	91

4.1 Rappel : définition d'un substrat arythmogène

Le substrat arythmogène joue un rôle majeur dans le maintien des arythmies. Une zone ischémique, fibrosée ou encore une dysfonction des canaux ioniques, induite par des cardiopathies structurelles ou fonctionnelles, peut endosser le rôle de substrat. Ces zones anormales peuvent être à l'origine de réentrées favorisant les arythmies. Dans cette étude, seuls les substrats structurels arythmogènes seront abordés.

4.2 Caractérisation des potentiels électriques anormaux

4.2.1 Analyse de la morphologie des potentiels anormaux

La détection d'un substrat arythmogène peut être réalisée par l'exploration invasive du cœur. La cartographie de l'épicarde et/ou de l'endocarde à l'aide d'un cathéter permet ainsi d'explorer l'intégralité de l'activité électrique du cœur et de détecter les régions anormales (FIGURE 4.1). La présence d'une anomalie structurelle peut être détectée grâce à une analyse précise des EGMs. Il existe différents critères afin de déterminer si un EGM est anormal ou non et plusieurs types de potentiels anormaux existent.

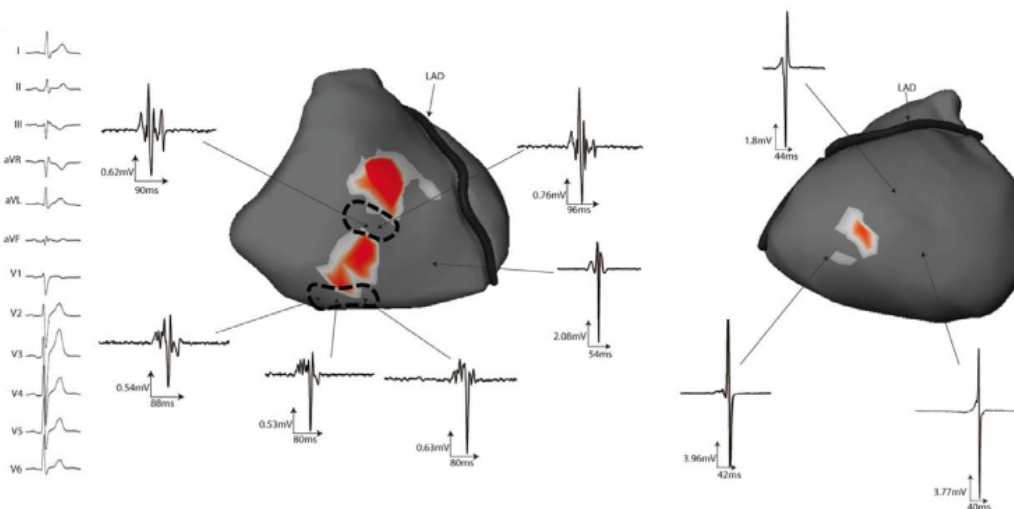


FIGURE 4.1 – Cartographie épiscopique de régions anormales

La cartographie de gauche montre deux zones anormales (en rouge), une antérieure et l'autre dans le ventricule droit inférieur. Ces deux régions montrent des potentiels fragmentés, bas voltés et long. La cartographie de droite présente une zone saine avec des EGMs normaux.

Figure extraite de [Haïssaquerre et al., 2018]

De nombreuses études comme celles de I. Wiener en 1982 et D. Cassidy en 1984 ([Cassidy et al., 1984a, Cassidy et al., 1984b, Wiener et al., 1982]) ont analysé les EGMs,

endocardiques et épicaudiques, chez les patients avec des arythmies ventriculaires. Leurs observations ont toutes convergé vers la présence d'EGMs avec une durée prolongée, un voltage plus bas et une morphologie fragmentée pour les patients avec des arythmies ventriculaires. Ainsi, des seuils ont pu être mis en place afin de catégoriser un potentiel anormal. Un EGM est considéré comme anormal si son amplitude est inférieure à 1 mV pour les signaux bipolaires, et 5 mV et 8 mV pour les signaux unipolaires du ventricule droit et gauche respectivement. Cependant, des zones avec des potentiels de faibles amplitudes peuvent être observées dans des zones normales constituées de tissus graisseux. Ce critère de voltage attribué aux potentiels anormaux, peut donc être associé à d'autres critères plus spécifiques que sont : une durée supérieure à 70 ms ; une fragmentation supérieure à 3 "spikes" ; une morphologie double ; ou un retard par rapport à la fin du QRS [Marchlinski et al., 2000, Hsia et al., 2003, Tan,].

On pourra ainsi distinguer différents types d'EGMs anormaux : les potentiels de faibles amplitudes, les potentiels fragmentés, liés au passage de la propagation électrique dans une zone anormale, et les potentiels tardifs, dus à un délai dans la conduction électrique. Ces potentiels anormaux sont regroupés sous le terme "LAVA" (local abnormal ventricular activities) par le Dr Pierre Jais [Jaïs et al., 2012] qu'il décrit comme des potentiels hautes fréquences et d'amplitudes faibles. En rythme sinusal, ils peuvent être situés, dans, ou après le QRS. Lorsqu'ils sont difficilement visibles, masqués par le QRS, des manœuvres de pacing permettent d'améliorer leur détection [Stevenson and Soejima, 2007].

La figure FIGURE 4.2 extraite de [Jaïs et al., 2012], montre différents cas où des potentiels anormaux sont détectés. Dans le premier cas, le potentiel anormal est noyé dans l'activité ventriculaire et est donc difficilement identifiable. Dans le second cas, le potentiel anormal apparaît de nouveau dans l'activité ventriculaire, mais cette fois avec une fréquence légèrement plus élevée. L'EGM 3, montre deux potentiels anormaux avec une fréquence élevée, l'un fusionné avec la fin du QRS et l'autre détaché de l'activité ventriculaire par une ligne isoélectrique. L'EGM 4 présente des potentiels anormaux avec de multiples composantes situées après l'activité ventriculaire. Enfin l'EGM 5, montre deux composantes anormales, la première, juste après le QRS, et la seconde, après l'onde T sur un ECG de surface.

La problématique de pouvoir observer les potentiels anormaux masqués par l'activité ventriculaire de "far field" est ici présentée. L'EGM 1, de la figure FIGURE 4.2 illustre bien ce cas. Il apparaît plus évident de distinguer ces potentiels lorsqu'ils sont totalement détachés de l'activité ventriculaire.

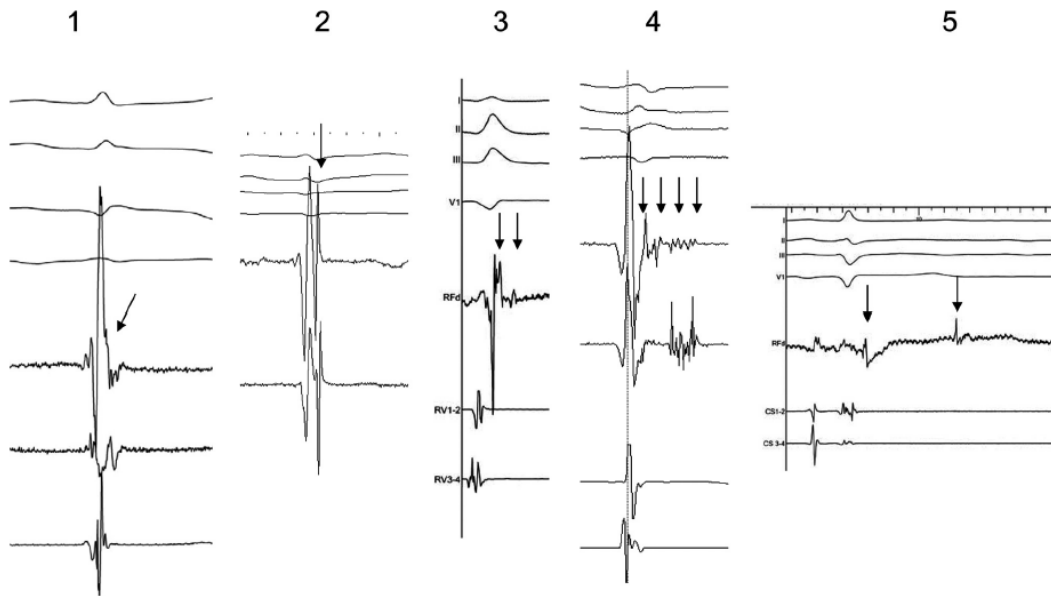


FIGURE 4.2 – Les différents types d'électrogrammes complexes

1. Le potentiel anormal est confondu avec l'activité de "far field" ventriculaire empêchant une bonne détection du potentiel anormal. 2. Le LAVA apparaît juste après l'activité ventriculaire avec une fréquence un peu plus élevée. Dans le cas 1 et 2 les LAVA sont situés dans le QRS. 3. Le LAVA est constitué de deux composantes présentes juste après l'activité de "far field". La première composante est un potentiel haute fréquence, fusionnée avec la fin de l'activité de "far field". La seconde composante est détachée de la première par une ligne isoélectrique et apparaît comme tardive par rapport à la fin de l'activité de "far field". 4. Les LAVA sont à composantes multiples apparaissant après l'activité ventriculaire. 5. LAVA à deux composantes. La première est enregistrée juste après le QRS alors que la seconde apparaît après l'onde T sur l'ECG de surface.

Figure extraite de [Jaïs et al., 2012]

Les résultats de l'étude du Pr. Jais [Jaïs et al., 2012], montrent que la localisation des substrats arythmogène, endocardique (90% des patients) et/ou épicaudique (81% des patients), influe sur la signature électrique des potentiels qui ont une amplitude plus élevée si le substrat est situé au niveau épicaudique. De plus, les LAVAs apparaissent pour tous les patients juste après le QRS, et même avant la fin du QRS pour 21% des patients. Enfin, cette étude démontre le succès de l'ablation des LAVAs à réduire les occurrences des TV ou même à terminer la TV. Ce travail est un nouvel argument en faveur d'une corrélation entre les substrats arythmogènes et la présence de potentiels anormaux. Ainsi, en "éliminant" ces potentiels, les substrats arythmogènes sont éliminés réduisent le risque de déclencher une nouvelle arythmie.

Par ailleurs, D. Durrer ([Durrer et al., 1961]) montre que l'étude d'EGMs bipolaires, plutôt que l'étude d'EGMs unipolaires, permet une meilleure détection des EGMs fragmentés. La figure (FIGURE 4.3) montre que le signal bipolaire permet de faire ressortir la

fragmentation induite par la zone de cicatrice après un infarctus du myocarde contrairement à l'unipolaire qui semble lisser ce potentiel. En effet, l'avantage des signaux bipolaires comme nous l'avons vu dans la partie 1, est leur capacité à amplifier le signal local tout en s'affranchissant du bruit de "far field". Il constitue ici un véritable allié quant à la détection de potentiels fragmentés.

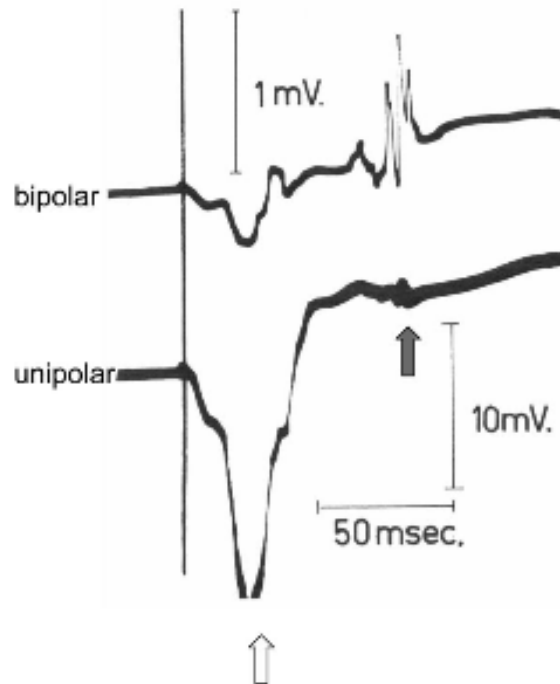


FIGURE 4.3 – Comparaison entre un EGM bipolaire et un EGM unipolaire mesurés dans une région d'infarctus

Cette figure montre que le potentiel fragmenté associé à la région de l'infarctus, indiqué par la flèche grise, est plus facile à détecter sur un signal bipolaire, que sur un signal unipolaire.

L'amplitude du potentiel fragmenté sur le signal bipolaire est beaucoup plus importante, environ 0,8 mV, que sur le signal unipolaire dont l'amplitude est inférieure à 0,1 mV. *Figure extraite de [Durrer et al., 1961] modifiée par [De Bakker and Wittkamp, 2010]*

4.2.2 Analyse fréquentielle

En supplément de l'étude de la fragmentation, du voltage et de la durée des EGMs anormaux, des études ont analysé le contenu fréquentiel de ces potentiels. Le groupe de J. Morelato [Morelato et al., 2018] et B. Campos [Campos et al., 2015] ont démontré que les hautes fréquences étaient significativement plus importantes pour les potentiels anormaux présents dans les zones structurellement anormales que les potentiels mesurés dans les zones saines.

Morelato montre que les hautes fréquences des EGMs unipolaires sont plus impor-

tantes dans les régions altérées du myocarde (FIGURE 4.4). Son analyse est basée sur la décomposition en ondelettes discrète des EGMs. Le RMS (root mean square) de la transformée de Fourier (TF) de l'ondelette, à chaque niveau de décomposition, est calculé. En comparant le RMS des patients sains, des patients avec TV, une différence significative est à noter. Un RMS significativement supérieur dans la bande de fréquences 180-280 Hz est observée pour les signaux originaires des zones structurales arythmogènes des patients avec TV.

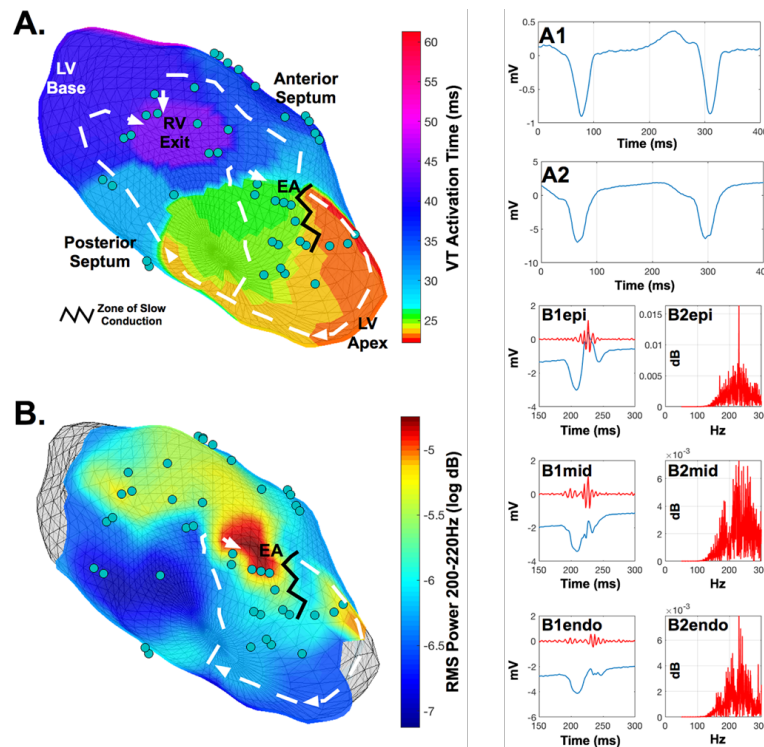


FIGURE 4.4 – Analyse fréquence des EGMs unipolaires

A. Carte d'activation montrant une réentrée et d'une activation systolique précoce (EA) dans la région antero-apical-septale. **A1.** Voie II de l'ECG de surface durant la TV. **A2.** EGM unipolaire durant l'épisode de TV dans la région EA. **B.** Carte du RMS de la TF (200-220 Hz) montrant une valeur plus élevée dans la région EA en rythme sinusal. **B1.** (de haut en bas). EGMs unipolaire épicaudique, mid-myocardique et endocaudique (en bleu) enregistrés dans la région de l'EA en rythme sinusal et leur décomposition en ondelettes de niveau 2 associée en rouge. Les EGMs sont fragmentés et retardés. **B2.** (de haut en bas). Transformée de Fourier des ondelettes de niveau 2 entre 200 et 220 Hz dans la région EA. *Figure modifiée, extraite de [Morellato et al., 2018]*

Campos analyse également le contenu fréquentiel des EGMs bipolaires pour des patients avec TV. La TF est directement calculée à partir des EGMs. Le ratio entre les fréquences supérieures à 80 Hz et les fréquences inférieures à 80 Hz est mesuré. Cet index est directement corrélé aux zones arythmogènes. La carte épicaudique présentée FIGURE 4.5 montre une forte corrélation entre la zone de cicatrice et la région avec un index élevé

correspondant au ratio de la TF des hautes fréquences par rapport aux basses fréquences.

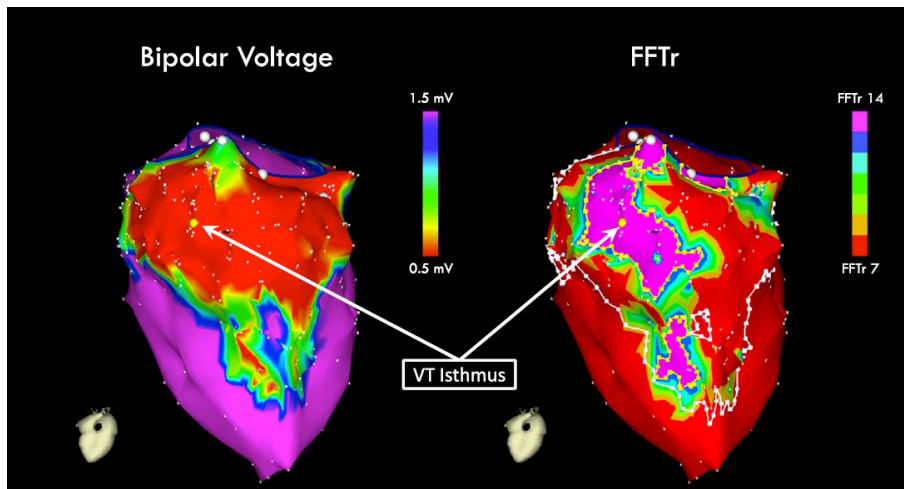


FIGURE 4.5 – Relation entre la carte épicardique de volatge de l'isthme de TV du ventricule gauche et la carte épicardique de le ratio de la TF du ventricule gauche
Gauche : vue inférieure du ventricule gauche de la carte de voltage montrant une large région de cicatrice. Droit (même vue) : carte du ratio de la TF montrant un ratio plus important dans la région de l'isthme. *Figure extraite de [Campos et al., 2015]*

Ces méthodes, reposant sur l'analyse fréquentielle des EGMs, ne sont pas, actuellement, standardisées et utilisées pour la détection et la localisation des régions à l'origine des arythmies ventriculaires. Cependant, elles présentent un nouveau champ d'investigation très prometteur : l'analyse haute fréquence des potentiels anormaux.

4.2.3 Hypothèses des causes à l'origine de potentiels anormaux

De Bakker et al. exposent différentes causes pouvant expliquer la morphologie des potentiels anormaux issus des substrats structurels arythmogènes [De Bakker and Wittkamp, 2010] :

- une activation distante peut affecter l'activité locale des EGMs et induire un délai et une fragmentation entre ces deux activations. La présence de tissus nécrosés est souvent liée à la présence d'une activité distante induite par le tissu sain qui l'entoure ;
- une altération de la vitesse de conduction peut également entraîner des EGMs fragmentés. La présence d'obstacles anatomiques ou structurels ralentie la vitesse de conduction en ces points créant ainsi une fragmentation du signal ;
- l'hétérogénéité du tissu dû à l'augmentation ou l'étirement d'une paroi du myocarde, ou dû à des excitabilités différentes peuvent être à l'origine d'un changement dans la vitesse de conduction. Cela se traduit par l'apparition d'un délai des EGMs considérés comme tardifs par rapport à l'activité ventriculaire ;

— également, la complexité d'un EGM peut s'expliquer par une activité asynchrone des fronts d'activation qui se propagent à travers différentes fibres.

Suivant les pathologies, de multiples causes peuvent expliquer la complexité des EGMs, et leur détection est donc essentielle aux traitements des pathologies. Bien que ces substrats soient identifiables par explorations invasives, les techniques non-invasives ne sont, elles, pas toujours aussi efficaces.

Chapitre 5

La détection des potentiels tardifs

Sommaire

5.1	Définition	94
5.2	Signal moyenné et potentiels tardifs : état de l'art	94
5.3	Méthode de Simson	95
5.3.1	Le vecteur magnitude	95
5.3.2	Filtrage bidirectionnel	96
5.3.3	Les critères de Simson	96
5.4	Discussion et limitation de la méthode	99
5.5	Standardisation de la méthode	103
5.6	Conclusion	104

5.1 Définition

Les potentiels anormaux sont des micro-potentiels, fragmentés, avec une fréquence élevée et une amplitude très faible, généralement inférieurs à $25\mu V$ à la surface du torse. On parle de potentiels anormaux tardifs lorsque leur activation est retardée par rapport à l'activité ventriculaire principale.

Une qualité d'enregistrement maximale est requise puisque l'objectif ici, est de détecter des micro-potentiels invisibles à l'œil nu. Cette qualité d'enregistrement à la surface est liée au système d'acquisition, à la fréquence d'échantillonnage ou encore aux interférences induites par les muscles thoraciques (myogramme) par exemple. Un signal amplifié avec une résolution élevée est donc nécessaire. Dans ce cas les méthodes et techniques d'enregistrement standard ne sont pas suffisantes. Une nouvelle technique a donc été mise en place.

En prenant en compte les deux limites majeures de la détection de ces potentiels, que sont le bruit et leur amplitude très faible, de nombreux travaux ont été proposés afin de détecter les potentiels anormaux tardifs pouvant caractériser certains substrats arythmogènes à l'origine d'arythmies ventriculaires.

5.2 Signal moyenné et potentiels tardifs : état de l'art

Pour répondre à la première problématique posée par la détection des potentiels anormaux qui est de diminuer au maximum le bruit du signal, l'utilisation d'une technique appelée "SAECG" (signal averaging ECG), est utilisée. Le principe est simple, moyenniser l'ensemble des battements cardiaques qui constituent un signal de surface afin de réduire considérablement le niveau de bruit. Cette technique de SAECG permet d'améliorer le ratio signal sur bruit, lorsque le bruit est un bruit blanc, par un facteur de \sqrt{N} , où N est le nombre de battements moyennés [Hombach et al., 1982]. Les différents types de bruits présents dans un signal ECG et l'efficacité du SAECG pour les supprimer seront discutés dans le chapitre 6.

Cette technique a été utilisée dans un premier temps, dans les années 1969, lorsque Benjamin Scherlag [Scherlag et al., 1969] présenta une technique invasive afin de mesurer l'activité électrique du faisceau de His, un signal de très faible amplitude invisible sur un ECG standard. A la suite de cette avancée, la nécessité de développer une méthode non invasive a donc gagné en popularité et de nombreux chercheurs comme Edward Berbari [Berbari et al., 1973] et Nancy Flowers [Flowers et al., 1974] se sont frottés à cette problématique.

Après avoir employé le SAECG dans la détection du faisceau de His, une nouvelle application fut proposée dans la détection des potentiels tardifs. Cette idée naquit lorsqu'en 1971, Durrer [Durrer et al., 1971], enregistra des potentiels qui dépassaient la durée du QRS chez des chiens après un infarctus du myocarde. La relation entre la présence de ces potentiels fragmentés tardifs et l'occurrence des arythmies ventriculaires fut démontrée notamment par Scherlag en 1974 [Scherlag et al., 1974]. La même année, William [Williams et al., 1974] démontra que les potentiels tardifs étaient liés à un substrat arythmogène pouvant déclencher des réentrées. Cette hypothèse est également appuyée par El Sherif [El-Sherif et al., 1977, El-Sherif et al., 1981] et Wit [Wit et al., 1982] grâce à l'étude de cartes épicaudiques. Ainsi, en 1978 Edward Berbari [Berbari et al., 1978] fut l'un des premiers à utiliser le signal averaging afin de mettre en évidence les potentiels tardifs chez les patients atteints d'arythmies ventriculaires.

5.3 Méthode de Simson

En 1981, Simson [SIMSON, 1981] contribue à une avancée majeure dans la détection et l'étude des potentiels tardifs en proposant l'utilisation du SAECG couplé à une nouvelle technique de filtrage. Sa méthode repose sur l'analyse d'un vecteur de magnitude (VM) créé à partir de bipôles moyennés, orthogonaux X, Y, Z, qui, après un filtrage haute fréquence, permet de faire apparaître les potentiels tardifs.

Dans son étude, le VM filtré est comparé dans deux populations, une population avec une TV soutenue après un infarctus du myocarde et une population contrôle. La première observation fut une durée de QRS plus longue chez les patients avec TV que pour les patients du groupe contrôle. De plus, apparaissaient des différences significatives dans la portion terminale du VM, dans les 40 dernières millisecondes, entre les deux populations d'études. Les différentes étapes de cette méthode sont détaillées dans les prochains paragraphes.

Grâce à ces observations, une multitude d'études seront menées par la suite, et démontreront que les potentiels tardifs sont un marqueur non-négligeable de la présence d'un substrat structurel anormal, tel qu'un infarctus du myocarde.

5.3.1 Le vecteur magnitude

Les dérives X, Y, Z peuvent être directement mesurées sur le torse ou obtenues grâce à la transformation d'un espace à 7 dimensions [FRANK, 1956] vers un espace à 3 dimensions par la matrice de passage présentée dans la partie 1, chapitre 2.1.3. Le VM est défini par la relation 5.1 :

$$VM(t) = \sqrt{X(t)^2 + Y(t)^2 + Z(t)^2} \quad (5.1)$$

où X , Y et Z sont les voies orthogonales.

Ce vecteur contient l'ensemble de l'information de la propagation électrique du cœur sans redondance, puisque les 3 dérivations sont orthogonales entre elles. Cette étape permet d'observer l'intégralité de l'information électrique cardiaque condensée dans un unique signal.

5.3.2 Filtrage bidirectionnel

Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, les potentiels anormaux possèdent une morphologie très fragmentée et un voltage très bas, comparés à la dépolarisation ventriculaire. Leur fréquence est également élevée.

Diverses techniques de filtrage peuvent être utilisées, afin de mettre en évidence ces micro-potentiels anormaux à la surface du torse. Par exemples, des filtres à réponse impulsionnelle finie ou infinie, peuvent être utilisés, mais leur défaut majeur est la distorsion du signal dans sa portion terminale. Puisque l'objectif est de mettre en évidence les potentiels tardifs anormaux, une distorsion du signal dans la portion terminale rendrait cette détection inefficace. Simson propose alors l'utilisation d'un filtre bidirectionnel [Graeme et al., 1971] permettant de s'affranchir de ce problème de distorsion dans la portion terminale du signal. Il s'agit d'un filtre de Butterworth passe haut, possédant 4 pôles (avec une fréquence de coupure basse à 25 Hz dans l'étude de Simson, et entre 40 et 250 Hz dans la standardisation actuelle). En utilisant un filtre RIF bidirectionnel, les phénomènes d'oscillations à la fin du signal filtré sont éliminés. Comme le montre la FIGURE 5.1, le signal est filtré dans un premier temps du début du QRS jusqu'au milieu du QRS, puis filtré de la fin du QRS au milieu du QRS. Ainsi, ni le début, ni la fin du signal sont altérés par le filtrage.

La FIGURE 5.2 montre les différentes étapes de construction du vecteur magnitude, de l'obtention des 3 dérivations X , Y et Z , au signal obtenu après le filtrage de Butterworth.

5.3.3 Les critères de Simson

Trois critères ont été proposés par Simson afin de quantifier et d'affirmer ou non la présence de potentiels tardifs. Ces trois critères correspondent à la durée du QRS filtré, le RMS des 40 dernières millisecondes du QRS filtré et le LAS et sont présentés FIGURE 5.3.

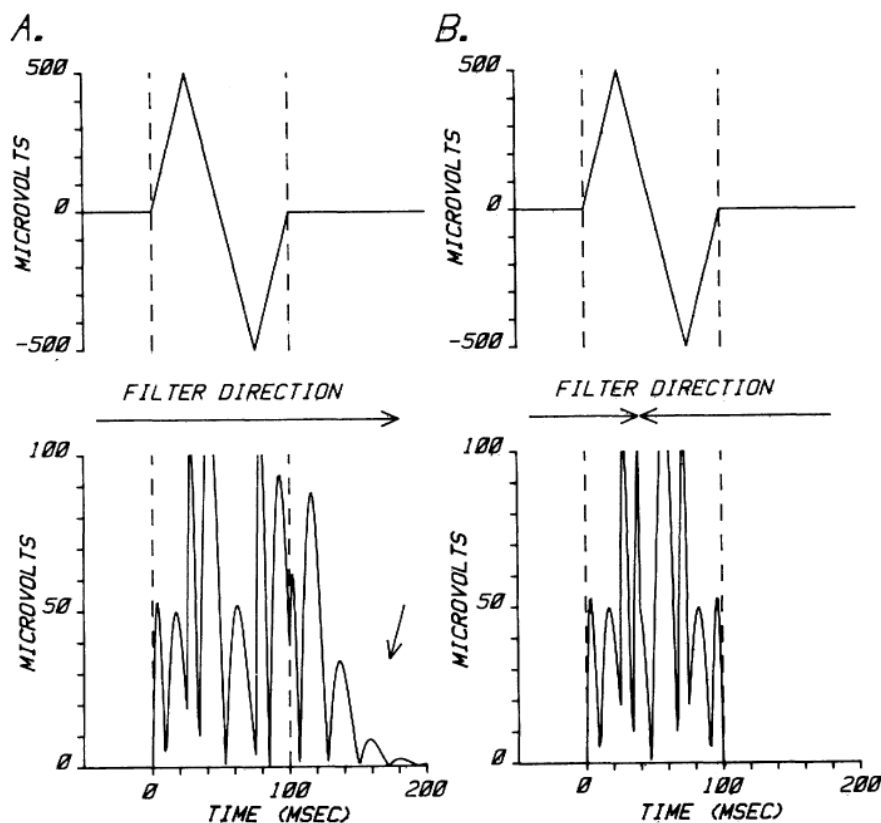


FIGURE 5.1 – Filtre bidirectionnel de Butterworth (4 pôles)

A.Pannel haut : Filtre de Butterworth appliqué dans un seul sens de la gauche vers la droite. Pannel bas : des oscillations à la fin du signal peuvent être observées. B.Pannel haut : Filtre de Butterworth bidirectionnel. Pannel bas : les oscillations sur le VM ont disparu.

Figure extraite de [SIMSON, 1981]

Durée du QRS filtré

Le premier critère est celui de la durée du QRS filtré (noté QRSf). Il s'agit de la durée du QRS mesuré sur le signal du VM. Cette durée est mesurée entre deux marqueurs : un marqueur de début et un marqueur de fin du QRS. Différentes méthodes de positionnement de ces marqueurs existent. Simson utilise une fenêtre glissante de 5 ms se déplaçant de part et d'autre du pic le plus élevé du QRS, mesurant à chaque instant la moyenne du signal contenu dans la fenêtre. Lorsque cette moyenne est inférieure à la moyenne du bruit plus 3 fois son écart-type, mesuré dans le segment ST, alors le marqueur de début/fin du QRS est placé. Les résultats de l'étude de Simson, réalisés sur une population de patients avec des TV, ont démontré que ces patients avaient une durée de QRS plus élevée que la population contrôle. La FIGURE 5.4 extraite de l'étude de Simson, montre la comparaison entre les VM d'un patient contrôle et d'un patient avec TV. La durée du QRS est plus longue pour le patient avec TV que le patient contrôle, respectivement égales à : QRSf =

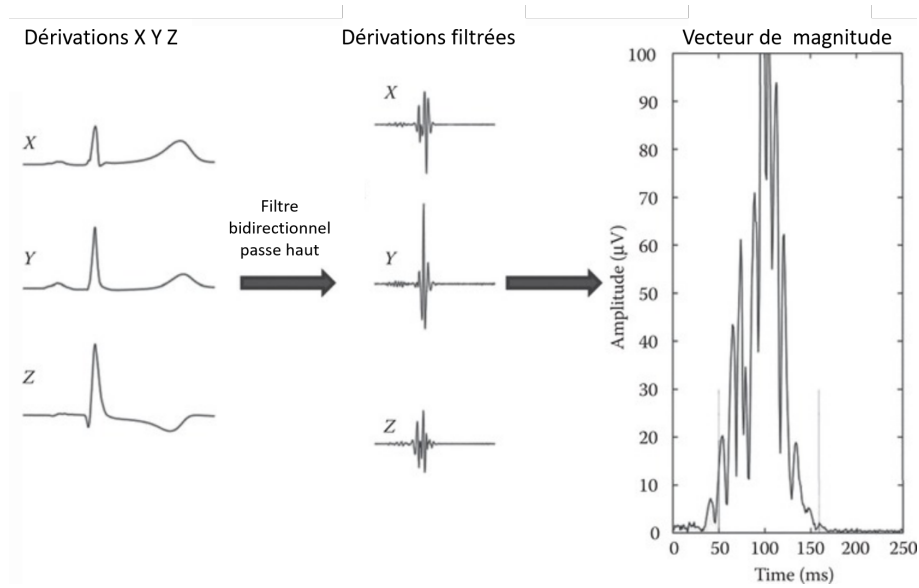


FIGURE 5.2 – Méthode de détection des potentiels tardifs

Les dérivations X, Y, et Z sont enregistrés, moyennés puis filtrés en utilisant un filtre passe haut bidirectionnel. Le vecteur magnitude est créé à partir des trois dérivations filtrées afin d'observer la présence ou non de PT.

Figure modifiée de [Simon et al., 2014]

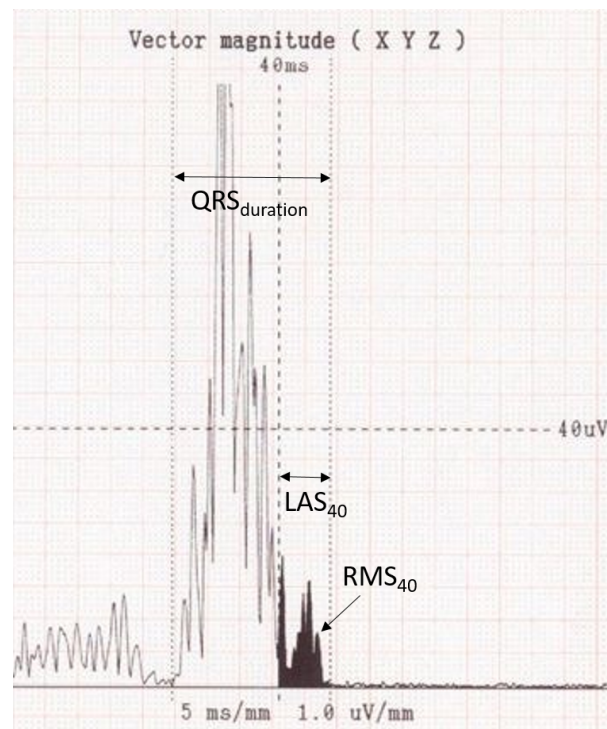


FIGURE 5.3 – Les trois critères des potentiels tardifs

Détection des trois critères des potentiels tardifs sur le VM filtré : durée du QRS filtré (ms), le RMS (μV) et le LAS (ms).

135 ms et QRSf = 99 ms.

RMS

Le second critère est celui du RMS (Root Mean Square). Il correspond à l'énergie du signal dans les 40 dernières millisecondes du signal. Si un patient possède des potentiels tardifs, la fin du QRSf sera alors très fractionnée avec des signaux de faibles amplitudes, comme observé sur la FIGURE 5.4. La valeur du RMS sera donc fortement réduite contrairement à un patient sain qui aura une valeur de RMS beaucoup plus élevée.

LAS

Enfin, le dernier critère est le LAS (Low Amplitude Signal). Il s'agit de la durée durant laquelle le voltage de la partie terminale du QRS est inférieure à $40\mu V$. Ce troisième critère repose sur l'hypothèse qu'un patient sain ne possédant pas de fragmentation dans la partie terminale du QRSf, devrait avoir une durée LAS très courte. En revanche, un patient avec des potentiels tardifs, aura une durée LAS plus élevée.

5.4 Discussion et limitation de la méthode

La méthode de détection des potentiels tardifs est utilisée dans le diagnostic de la DAVD, comme un critère mineur, et, est encourageante pour être utilisée dans le diagnostic d'autres pathologies. Cependant, de nombreuses limitations sont à souligner.

Performance des critères

D'après l'étude de Gomes [GOMES et al., 1988], le tableau 5.1 récapitule les performances de chacun des critères et de leur combinaison. Ces résultats sont obtenus pour un filtrage passe haut, avec une fréquence de coupure basse à 80 Hz. L'étude de Gomes [GOMES et al., 1988], montre que lorsque les 3 critères sont étudiés séparément dans la détection des potentiels tardifs, leur spécificité est la même (83%) tandis que leur sensibilité se situe entre 48% et 61%. Ces résultats varient, lorsque les critères sont utilisés par 2 ou par 3. La combinaison des 3 critères permet une détection robuste des patients pathologiques (spécificité égale à 93%) mais le nombre de faux négatifs est important (sensibilité 30%).

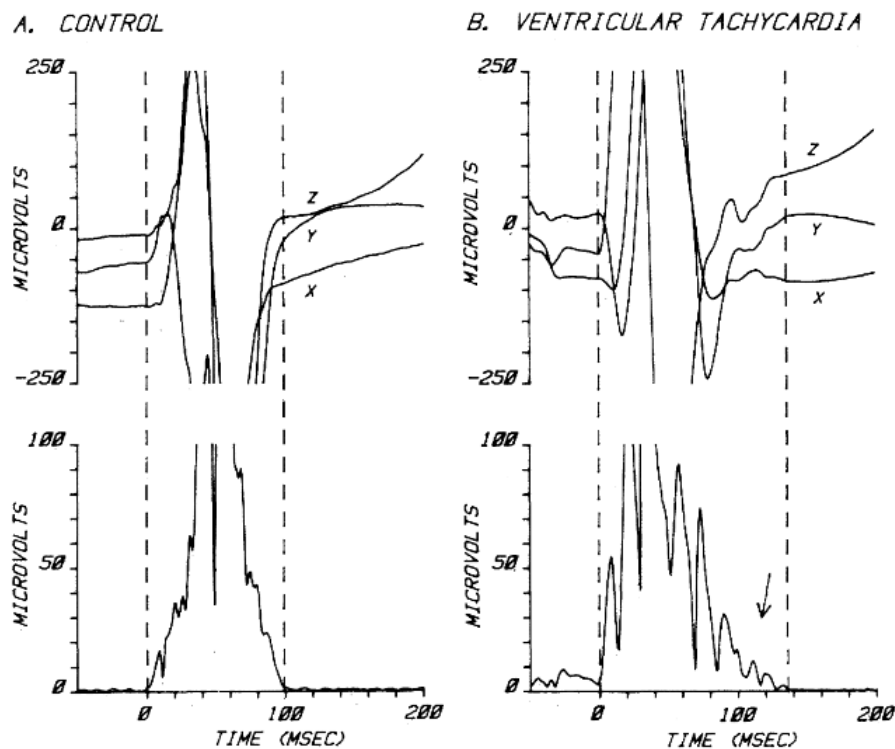


FIGURE 5.4 – Comparaison du VM entre un patient contrôlé et un patient avec TV. Le panneau A montre les dérives X Y Z filtrées et le VM du patient contrôlé. La durée du QRS filtré est de 99 ms. Le panneau B montre les dérives X Y Z filtrées et le VM du patient avec TV. La durée du QRS filtré est de 135 ms. La présence de potentiels de faibles amplitudes et fragmentés à la fin du QRS filtré peuvent être observés.

Figure extraite de [SIMSON, 1981]

Le choix de la bande de fréquence la plus optimale

Bien que Simson ait décrit une méthode robuste en 1981, afin d'identifier les potentiels tardifs, à l'aide d'un filtrage haute fréquence bidirectionnel et une fréquence de coupure basse à 25 Hz, le choix de cette bande de fréquence est largement discuté. Denes [Denes et al., 1983], A. Gomes [Gomes et al., 1987] ou encore Edward Caref [Caref et al., 1989] ont proposé des études comparatives analysant différentes bandes de fréquences corrélées à la sensibilité et à la spécificité de détecter les potentiels tardifs ou non. Leurs travaux ont démontré que les meilleurs résultats étaient obtenus pour des fréquences de coupures basses comprises entre 25 et 80 Hz.

Gomes [Gomes et al., 1987] compara trois groupes : 1- un groupe de patients contrôlés, 2- un groupe de patients avec des pathologies cardiaques (cardiomyopathies ischémiques et non ischémiques) sans occurrence de TV et 3- un groupe avec des patients avec TV ou des FV documentées. Il démontra que pour au moins deux critères considérés, la fréquence

Critère	Sensibilité (%)	Spécificité (%)
QRS_f	48	83
RMS_{40}	61	83
LAS_{40}	54	83
2 critères	52	86
3 critères	30	93

TABLE 5.1 – Tableau des performances, sensibilité et spécificité, pour chaque critère ou pour 2 ou 3 critères utilisés pour détecter les PT pour un filtrage haute fréquence au-delà de 40 Hz. Ce tableau est construit d’après les résultats de l’étude de [GOMES et al., 1988].

basse à 25 Hz permettait d’avoir une faible sensibilité (37%) mais une forte spécificité (90%) alors qu’une fréquence de coupure basse à 40 Hz résultait d’une sensibilité haute (52%) et d’une spécificité un peu plus faible (86%). Le choix d’une fréquence de coupure basse à 80 Hz permettait ainsi d’obtenir à la fois une sensibilité (74%) et une spécificité (76%) intermédiaire.

Andrew Caref, démontra en analysant toutes les combinaisons des différents paramètres (durée du QRSf, HFFA et RMS), avec différentes fréquences de coupures basses variant entre 10 Hz et 100 Hz, que la meilleure valeur prédictive se trouvait pour un filtrage avec une bande de fréquence entre 40 et 250 Hz.

Le choix des meilleurs seuils

Simson a pu identifier différents paramètres permettant de différencier une population contrôle, d’une population avec un infarctus du myocarde. Cependant, un choix de seuil pour chacun de ces critères est à établir afin d’obtenir la stratification la plus optimale. Simson observait une différence significative de la durée du QRSf entre les deux populations, avec une durée moyenne de QRSf égale à $103 \pm 30ms$ pour le groupe sain, et égale à $127 \pm 43ms$ pour le groupe avec un infarctus du myocarde. Ainsi, Denes et Verzoni ont proposé comme valeurs de seuils pour chacun des trois critères : $QRSf > 120ms$, $RMS < 20\mu V$ et $LAS > 38ms$. Gomes en 1987 [Gomes et al., 1987] proposait comme seuils : $QRSf > 120ms$, $RMS < 25\mu V$ et le $LAS > 32ms$ alors que Steinberg en 1992 [Steinberg et al., 1992] préférait utiliser les seuils : $QRSf > 110ms$, $RMS < 20\mu V$ et le $LAS > 38ms$.

Le tableau 5.2 récapitule l’ensemble des sensibilités et spécificités associées à la bande

Publication	Fréquence (Hz)	QRS _f (ms)	LAS ₄₀ (ms)	RMS ₄₀ (μV)	Sensibilité	Spécificité
[SIMSON, 1981]	25	120	-	-	92	93
[Denes et al., 1983]	40	120	39	20	-	-
[Gomes et al., 1987]	25	114	32	25	37	90
	40	114	38	20	52	86
	80	107	42	17	74	76
[Caref et al., 1989]	10	106	13	103	79	81
	25	115	32	25	82	87
	40	111	39	16	82	87
[El-Sherif et al., 1989]	25	120	-	25	75	79
[Verzoni et al., 1989]	40	120	38	20	83	73

TABLE 5.2 – Récapitulatif des fréquence de coupure basses des filtres passe haut et des critères utilisés pour la détection de potentiels tardifs entre différentes études avec la sensibilité et spécificité associée

de fréquence correspondante et à des valeurs de seuils pour chacun des trois critères. Cette disparité des performances, des études de Simson, Denes, Gomez et Caref peuvent s'expliquer par l'hétérogénéité des populations d'études, le nombre de battements moyennés, le niveau de bruit et les seuils choisis pour chaque critère. Parallèlement, Lander [Lander et al., 1993] démontra en 1993 qu'un bruit inférieur à $0.2-0.3\mu V$ maximisait la sensibilité de la méthode.

Limites

La première limite à souligner est la persistance de certains types de bruits, autres que le bruit blanc. En effet, le SAECG a la capacité de réduire efficacement le bruit blanc (par un facteur \sqrt{N} , avec N nombre de battements moyennés). Cependant, le bruit induit par la respiration, la variabilité de la ligne de base, ou les bruits stables pouvant être créé par le système d'enregistrement, les artefacts de mesure ou le mouvement du patient, ne sont pas éliminés par le SAECG. Il est donc nécessaire, dans certains cas, de coupler le SAECG avec d'autres types de filtrage comme un filtre coupe bande, ou un filtre passe bas pour supprimer certains de ces bruits.

Par ailleurs, le choix d'un filtrage bidirectionnel est justifié dans le cadre de la détection de micro-potentiels situés au début ou à la fin du QRS, puisque le signal n'est pas détérioré

aux extrémités du signal. En revanche, la partie centrale du QRS peut être altérée.

Lander démontre en 1993 ([Lander et al., 1993]) que la variabilité des trois critères, et surtout, la durée du QRS, dépend du nombre de battements moyennés pour les patients avec un infarctus. Plus le nombre de battements moyennés est grand, plus la durée du QRS est grande. La population de patients contrôle semble être moins sensible à cette variabilité. De plus, il montre que la valeur du RMS est elle-même corrélée au marqueur de fin du QRS et au niveau de bruit. Il n'est donc pas un critère suffisant à lui seul permettant de séparer une population saine d'une population avec infarctus.

Le lien entre les critères des potentiels tardifs et la localisation de l'infarctus reste un sujet encore en débat. Simson [SIMSON, 1981] n'identifie pas de différences significatives des voies X, Y, et Z, filtrées entre les patients avec des infarctus antérieurs et inférieurs. Steinberg [Steinberg et al., 1992] n'observe pas non plus de différences entre les VM des patients avec un infarctus antérieur ou inférieur. En revanche, Gomez observe une occurrence des potentiels tardifs, deux fois plus importante pour les patients avec un infarctus inférieur. Cependant, il observe que certaines zones tardives identifiées par explorations invasives ne sont pas détectées sur le VM, probablement dû au fait que le site d'enregistrement est trop éloigné de la source.

Enfin, la méthode de Simson ne peut s'appliquer aux patients avec un bloc de branche¹. En effet, leur durée de QRS sera nécessairement prolongée faussant le critère de durée de QRS filtré et augmentant le nombre de faux positifs. Cette population est donc systématiquement exclue des analyses des PT.

5.5 Standardisation de la méthode

Différents seuils pour les critères précédemment énoncés ont été étudiés. Le manque de standardisation de ces paramètres a longtemps été questionné. En 1994, les potentiels tardifs sont reconnus comme un critère mineur des dysplasies arythmogène du ventricule droit. La task force de 1994, revue plus récemment en 2010 [Marcus et al., 2010] permis alors une standardisation des trois paramètres cités précédemment.

La standardisation permet une homogénéité des résultats et de fixer les paramètres, qui permettront d'identifier les potentiels tardifs, utilisables par tous. Un groupe de travail composé de, Breithart, Cain, El-Sherif, Flowers, Hombach, Janse, Simson et Steinbeck, a

1. Trouble de la conduction électrique cardiaque. Le bloc est situé sur la branche droite et/ou gauche du faisceau de His

donc été créé afin de s'uniformiser sur les valeurs de seuils et de fréquences à choisir.

Cette nouvelle standardisation a établi les seuils suivants pour les trois critères des potentiels tardifs : $QRS_f > 114$ ms, $RMS < 20\mu V$ et le $LAS > 38$ ms. Le filtrage pour la mesure de ces trois critères doit être réalisé entre 40 et 250 Hz. La détection de potentiels tardifs est positive, si au moins 1 des trois critères est positif, en l'absence d'une durée de $QRS > 110$ ms sur l'ECG standard.

5.6 Conclusion

La technique du SAEKG dans la détection des PTV s'est révélée être efficace afin de détecter des potentiels anormaux affectant la fin de la dépolarisation, mais son manque de sensibilité est à souligner. Les limitations inhérentes à cette méthode, tels que le choix de la bande de fréquence ou encore la valeur des seuils de chaque critère, contraignent son utilisation comme diagnostic. Son incapacité à détecter les potentiels anormaux en phase précoce de l'activité ventriculaire ou durant l'activité ventriculaire principale, réduit la fenêtre de détection des potentiels anormaux à la surface.

Chapitre 6

Technique du SAECG et analyse de ses performances

Sommaire

6.1	Introduction et présentation de la méthode	106
6.2	Analyse des performances du SAECG	107
6.2.1	Matériel	107
6.2.2	Méthode	108
6.2.3	Résultats	111
6.2.4	Discussion	113
6.2.5	Conclusion	114
6.3	Révision de la méthode de SAECG utilisée dans ce travail . .	115

6.1 Introduction et présentation de la méthode

Le principe de moyenner des battements cardiaque, plus communément appelé, "signal averaging" (SAECG), est une technique très répandue dans l'analyse des signaux cardiaques puisqu'elle permet de réduire le niveau de bruit blanc, sans distorsion du signal comme pourrait l'entraîner l'utilisation de filtres classiques. Ainsi, cette technique est employée dans la détection de potentiels micro-voltés, tels que les potentiels tardifs, ou encore le faisceau de His, pour lesquels un niveau de bruit très bas est requis.

En revanche les performances du SAECG dans la réduction d'autres sources de bruit, tels que, le bruit induit par la respiration ou le bruit associé à la variabilité physiologiques, n'ont pas été étudiées. Ce chapitre vise à évaluer les performances du SAECG à réduire le niveau de bruit, en étudiant 4 différentes sources de bruit.

Cette étude a été présentée lors d'une présentation orale à la conférence "Computing in Cardiology", à Singapour en 2019 et a fait l'objet d'un article de conférence [Tan et al., 2019].

Présentation de la technique du SAECG

La première étape du SAECG, est la création d'une voie virtuelle et d'un template (correspondant à un battement) virtuel par la méthode de l'analyse en composantes principales (ACP). Le principe de cette méthode est de compresser un ensemble de données corrélées entre elles, en un ensemble de données plus petit et non corrélé. Les composants principaux sont classés selon leur variance de la plus grande à la plus petite. Les composants principaux synthétisent l'information principale des voies, en éliminant le bruit parasite. Le composant principal avec la plus grande variance sera utilisé ici, soit la 1ère composante. L'ACP est réalisée sur les N voies enregistrés à la surface. La voie virtuelle est comparée pour chaque battement avec le template virtuel, par corrélation croisée. Lorsque cette corrélation est supérieure à un seuil, fixé à 0,9, la position du battement de la voie virtuelle est conservée pour l'alignement et le SAECG. Tous les battements sélectionnés à la fin de cette étape sont moyennés (FIGURE 6.1).

Différentes sources de bruit

Le SAECG permet la réduction du bruit blanc, théoriquement, de l'ordre de $\frac{\sigma}{\sqrt{N}}$, où N est le nombre de battements moyennés et σ , son écart-type. La question de la performance du SAECG en présence d'autres types de bruits a été soulevée ; particulièrement, 4 sources de bruit sont étudiées, soient :

- Cas 1 : **le bruit de mesure**. Le bruit de mesure correspond au bruit induit par l'appareil d'enregistrement ou par l'environnement extérieur.

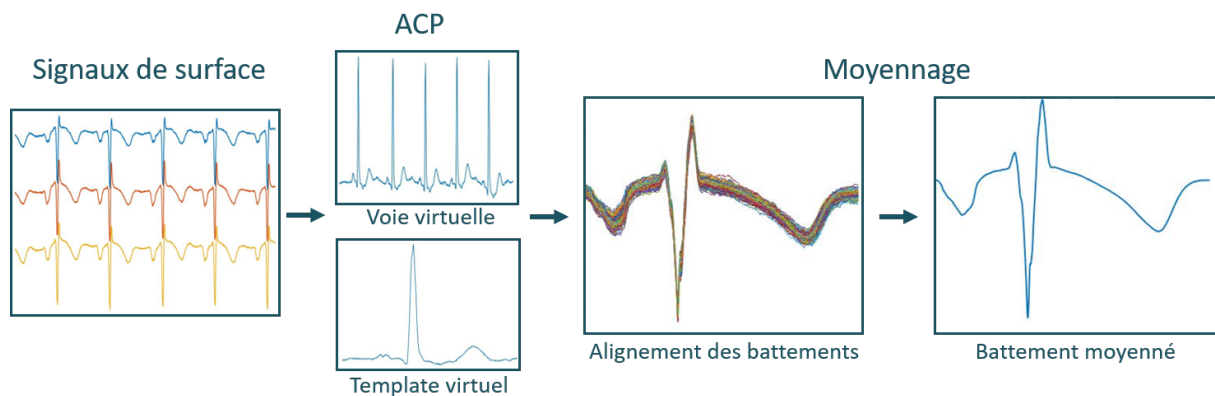


FIGURE 6.1 – Méthode du SAECG
ACP : Analyse en composantes principales

- Cas 2 : **le bruit additif avec un SNR très bas**. L'objectif de l'ajout d'un bruit additif avec un SNR très bas est d'analyser l'impact d'un tel niveau de bruit sur l'alignement des battements lors du SAECG. La technique du SAECG est efficace pour réduire le bruit blanc dans la mesure où les battements sont correctement alignés les uns avec les autres. Dans le cas contraire, un mauvais alignement des battements pourrait introduire un bruit supplémentaire lors du SAECG.
- Cas 3 : **le bruit physiologique**. Ce bruit correspond à la variabilité des battements d'un patient, au cours de l'enregistrement. A l'inverse des deux types de bruits précédents, indépendants du patient et plus facilement éliminés par diverses techniques de filtrage, le bruit physiologique est un bruit inhérent au patient et ne peut être corrigé ou éliminé.
- Cas 4 : **le bruit dû à la respiration**. La respiration d'un patient provoque un mouvement de son cœur, en particulier lors de l'inspiration. Ce mouvement peut entraîner une légère distorsion des battements se produisant durant l'inspiration.

6.2 Analyse des performances du SAECG

Le bruit de mesure, un mauvais alignement des battements, la variabilité physiologique et la respiration sont autant de sources pouvant engendrer du bruit sur un battement cardiaque moyenné. Dans le but d'analyser les performances du SAECG à réduire les divers types de bruits, différents types de données ont été utilisés.

6.2.1 Matériel

Cette étude a été réalisée à partir de trois bases de données.

- Un modèle bi-domaine de la propagation électrique des signaux à la surface du torse [Potse, 2018], à partir duquel 252 signaux de surface sont simulés, a été utilisé. Chaque signal correspond à un unique battement cardiaque et est échantillonné à 1000 Hz. Afin de créer un signal cardiaque de plusieurs minutes, chaque battement a donc été répétée 200 fois, soit avec un intervalle RR constant, soit avec un intervalle RR variable et aléatoire, en fonction de la source de bruit à analyser. De plus, 15 simulations ($N=15$) de 252 signaux (chacun constitué de 200 battements consécutifs), ont été créées. Ces données seront utilisées dans l'analyse des sources de bruit des cas 1 et 2.
- Des données expérimentales ($N=2$) ont également été utilisées. Elles ont été obtenues à partir d'un torse en matière plastique doté de 256 électrodes enregistrées à 2048 Hz. A l'intérieur de ce torse un cœur de porc a été suspendu et 108 signaux épicaudiques ont été enregistrés simultanément par un assemblage spécifique. Le détail de cette expérimentation est présenté dans la référence [Bear et al., 2015]. Les données expérimentales sont utilisées dans l'étude du bruit induit par la variabilité physiologique (cas 3).
- Des données cliniques ($N=5$) ont également été utilisées. 128 signaux sont enregistrés à la surface du torse à 2048 Hz. Simultanément, le signal de respiration a été enregistré à l'aide d'une ceinture de respiration. Les données cliniques sont utilisées dans l'étude du bruit induit par les mouvements de la respiration (cas 4).

6.2.2 Méthode

Afin d'évaluer les performances du SAECG sur les différents types de bruit, trois marqueurs ont été utilisés.

1. La moyenne quadratique du bruit notée $RMSE_{noise}$. Ce marqueur correspond au niveau de bruit mesuré dans une fenêtre de 50 ms dans l'intervalle ST.
2. La moyenne quadratique du QRS moyenné notée $RMSE_{SAQRS}$. Ce marqueur correspond à la comparaison entre un QRS moyenné sans aucun bruit, dit "parfait", et le QRS moyenné après l'ajout de différentes sources de bruits.
3. Le coefficient de corrélation du QRS moyenné notée $CorrCoef_{SAQRS}$ est également calculé entre le QRS "parfait" et le QRS moyenné après l'ajout de bruits.

Les résultats présentés correspondent à la moyenne de ces marqueurs sur l'ensemble des voies (252 voies pour le modèle du torse, 256 voies pour le modèle expérimental et 128 voies pour les données cliniques). Puis, la moyenne sur le nombre de jeux de données disponibles pour chaque base de données sera calculée (soit $N=15$ pour les données du modèle, $N=2$ pour les données expérimentales et $N=5$ pour les données cliniques).

Un diagramme de la méthode générale est schématisé FIGURE 6.2.

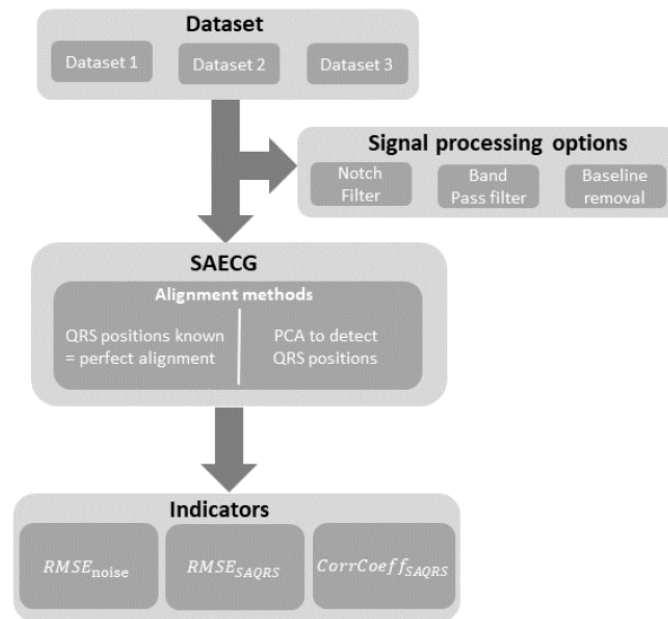


FIGURE 6.2 – Diagramme de la méthode utilisée dans cette étude

Trois bases de données sont utilisées pour analyser les différentes sources de bruits. La première base de données (le modèle), est utilisée pour analyser le bruit de mesure (cas 1) et l'impact d'un bruit additif sur l'alignement des battements (cas 2). La seconde base de données (les données expérimentales) est utilisée pour l'étude de la variabilité physiologique (cas 3). La troisième base de donnée (les données cliniques) est utilisée pour analyser le bruit créé par la respiration. Pour chacune de ces données, des techniques de filtrages ("signal processing options") peuvent être utilisées ou non, indépendamment ou combinées. Puis le SAECG est effectué pour chaque base de données, en utilisant un alignement parfait, pour l'étude du bruit de mesure (cas 1) et l'étude du bruit dû à la variabilité physiologique (cas 3), alors que l'alignement est déterminé par la méthode de l'ACP, pour l'étude des bruits élevés, pouvant impacter l'alignement (cas 2), et le bruit dû à la respiration (cas 4). Pour finir, les trois marqueurs, $RMSE_{noise}$, $RMSE_{SAQRS}$ et $CorrCoeff_{SAQRS}$, sont calculés.

Cas 1 : Bruit de mesure sur les données du modèle

Deux types de bruits de mesure ont été testés ici. Le premier type de bruit de mesure traité, est un bruit blanc gaussien de variance $\sigma = 10\mu V$, ajouté aux données du modèle avec un intervalle RR constant. Le second type de bruit de mesure analysé, est un bruit à 50 Hz avec un SNR = 9dB ajouté aux données du modèle avec un intervalle RR non-constant. L'utilisation d'un filtre Notch appliqué à ce second type de bruit a été testée. Pour ces deux types de bruits de mesure, l'alignement est parfait puisque les index des positions de chaque battement sont connus. Le $RMSE_{SAQRS}$ et le $CorrCoeff_{SAQRS}$ ont été calculés par rapport à un battement moyenné, noté $SAQRS$, parfait, sans bruit.

Cas 2 : Bruit additif avec un SNR faible et son impact sur l'alignement des battements, mesuré sur les données du modèle

Afin d'analyser l'impact du bruit sur l'alignement des battements, l'ajout d'un bruit volontairement élevé a été modélisé et ajouté au signal. Un bruit blanc gaussien de variance $\sigma = 30\mu V$, un bruit à 50 Hz avec un SNR = 9dB et une dérive de la baseline ont été ajoutés simultanément, aux données du modèle avec un intervalle RR non-constant. La dérive de la ligne de base a été créée en multipliant les signaux du modèle par un signal oscillant. L'utilisation d'un filtre Notch et d'un filtre passe-bande (PB) entre 0,01 Hz et 30 Hz sont comparés. Afin d'évaluer les performances d'alignement du SAECG, le $RMSE_{SAQRS}$ et le $CorrCoeff_{SAQRS}$ sont calculés en comparant deux $SAQRS$ obtenus par deux méthodes d'alignement différentes :

- le $SAQRS$ obtenu après l'ajout de ces différents bruits additifs (bruit blanc gaussien, bruit à 50 Hz et variabilité de la ligne de base) et dont les positions des battements à moyenner sont déterminées par la corrélation entre un template virtuel et une voie virtuelle de l'ACP ;
- et le $SAQRS$ obtenu après l'ajout de ces différents bruits et dont les positions des battements à moyenner sont connues et conduisent à un alignement des battements parfaits.

Cas 3 : Variabilité physiologique sur les données expérimentales

Afin d'étudier uniquement l'impact de la variabilité physiologique des battements, issus des données expérimentales, les signaux épicaudiques issus de la chaussette sont utilisées afin de détecter les positions des QRS et de s'affranchir d'un possible bruit dû à un mauvais alignement. Les QRS des signaux épicaudiques, sont plus fins. Il est donc plus simple d'extraire les positions des battements à moyenner sur ces signaux que sur les signaux du torse. Afin d'éliminer le bruit de mesure et les mouvements de la ligne de base, respectivement, un filtre Notch et un filtrage par décomposition en ondelettes ont été utilisés. Pour étudier la variabilité physiologique des battements, cinq "paquets" de 100 battements consécutifs, sur chaque voie, ont été moyennés, puis comparés entre eux afin d'évaluer la variabilité des QRS moyennés. Au total 8 comparaisons (sur 10 possibles), entre les 5 "paquets" ont été calculées pour chaque voie, comme le montre la FIGURE 6.3.

Cas 4 : Bruit dû à la respiration sur les données cliniques

Afin d'étudier l'impact de la respiration sur le SAECG, trois scénarios sont comparés :

1. le SAECG des battements sélectionnés pendant la phase de respiration plate, soit l'expiration.
2. le SAECG des battements sélectionnés pendant l'inspiration.

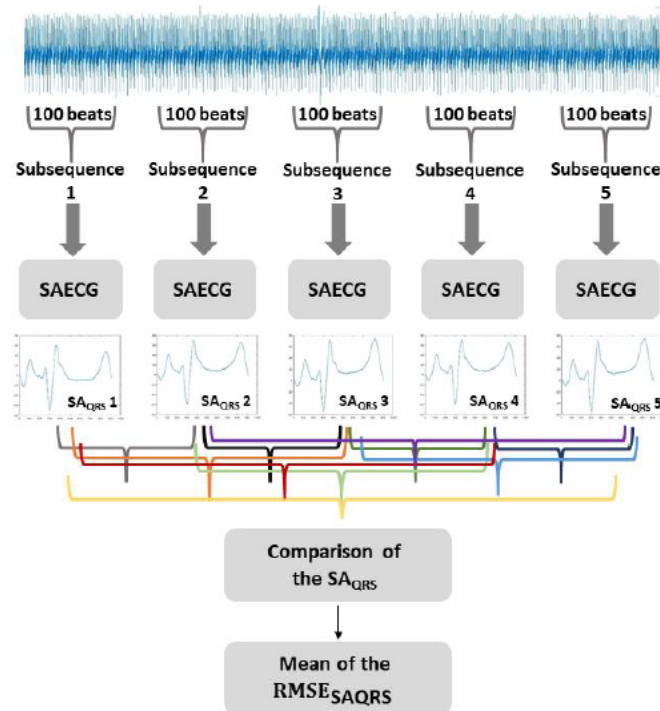


FIGURE 6.3 – Schéma explicatif de la mesure du $RMSE_{SAQRS}$ pour l'étude la variabilité physiologique

Comparaison entre différents jeux de battements moyennés pour l'analyse de la variabilité physiologique

3. le SAECG de tous les battements, sans présélection.

Un filtrage PB afin d'éliminer la ligne de base a été utilisée. Les signaux ont été divisés en 3 paquets de 100 battements, pour chaque voie. Les paquets sont moyennés, puis comparés entre eux, afin d'analyser la variabilité du QRS induite par les mouvements de la respiration. Au total 3 comparaisons entre les 3 "paquets" ont été calculées pour chaque voie suivant la même méthode que dans l'étude de la variabilité physiologique.

6.2.3 Résultats

Les résultats de cette section sont récapitulés dans le tableau (FIGURE 6.4).

Cas 1 : Bruit de mesure sur les données du modèle

Les résultats des performances du SAECG après l'ajout d'un bruit blanc ($\sigma=10\mu V$) confirment que le $RMSE_{noise}$ décroît en $\frac{\sigma}{\sqrt{N}}$ puisque $RMSE_{noise} = 0,65 \pm 0,01\mu V$ pour $N=200$ battements.

En présence d'un bruit à 50 Hz avec un SNR de 9 dB, l'utilisation d'un filtre Notch réduit considérablement le niveau de bruit ($RMSE_{noise} = 1,30 \pm 0,01\mu V$ avec un filtre

	$RMSE_{noise}$ (μV)		$RMSE_{SAQRS}$ (μV)		$CorrCoeff_{SAQRS}$	
	Before SAECG	SAQRS	Before SAECG	SAQRS	Before SAECG	SAQRS
WGN ($\sigma=10 \mu V$)	9.23 ± 0.06	0.65 ± 0.01	9.99 ± 0.2	0.71 ± 0.00	0.99 ± 0.00	1.00 ± 0.00
50HZ (SNR=9dB) no notch filter)	56.24 ± 12.65	2.40 ± 1.70	42.43 ± 0.01	2.30 ± 1.67	0.94 ± 0.00	1.00 ± 0.00
50HZ (SNR=9dB, notch filter)	16.21 ± 6.49	1.30 ± 0.01	2.87 ± 0.29	1.43 ± 0.00	1.00 ± 0.00	1.00 ± 0.00
WGN + 50HZ + BL (notch filter)	38.21 ± 8.07	3.08 ± 0.5	40.73 ± 8.44	2.15 ± 1.00	0.93 ± 0.00	1.00 ± 0.00
WGN + 50HZ + BL (BPF and notch filter)	9.03 ± 0.30	1.41 ± 0.01	12.66 ± 1.35	0.51 ± 0.20	0.96 ± 0.00	1.00 ± 0.00
Physiologic variability	6.84 ± 1.23	1.30 ± 0.68	12.89 ± 2.94	4.18 ± 1.38	0.87 ± 0.03	0.98 ± 0.01
Exhalation respiratory phase	6.85 ± 2.95	1.88 ± 1.23	38.59 ± 16.00	16.28 ± 12.58	0.95 ± 0.06	0.99 ± 0.01
Inhalation respiratory phase	6.89 ± 2.70	1.95 ± 1.25	60.12 ± 51.14	18.69 ± 14.60	0.93 ± 0.04	0.99 ± 0.01
No phase selected	7.70 ± 3.10	1.97 ± 1.20	47.27 ± 23.88	19.21 ± 16.54	0.94 ± 0.06	0.99 ± 0.01

FIGURE 6.4 – Tableau récapitulatif des résultats pour les différentes sources de bruit

Notch contre $RMSE_{noise} = 2,40 \pm 1,70 \mu V$ sans filtre Notch). Une faible variabilité du QRS est observée en terme d'amplitude ($RMSE_{SAQRS} = 1,43 \pm 0 \mu V$ avec un filtre Notch et $RMSE_{SAQRS} = 2,30 \pm 1,67 \mu V$ sans filtre Notch).

En conclusion de ce cas, le bruit blanc et le bruit de 50 Hz sont aisément supprimés par le SAECG. Pour de meilleures performances de réduction du niveau de bruit, l'utilisation d'un filtre Notch peut être couplée au SAECG, en présence d'un bruit constant élevé.

Cas 2 : Bruit de mesure avec un SNR faible et son impact sur l'alignement des battements mesuré sur les données du modèle

La combinaison d'un filtre Notch et d'un filtre PB est meilleure que l'utilisation seule d'un filtre Notch pour réduire un niveau de bruit très élevé ($RMSE_{noise} = 1,41 \pm 0,01 \mu V$ contre $RMSE_{noise} = 3,08 \pm 0,50 \mu V$). Dans les deux cas le $CorrCoeff_{SAQRS}$ vaut 1 cependant la combinaison des filtres permettent d'obtenir un $RMSE_{SAQRS}$ plus petit qu'avec un filtre Notch seul ($RMSE_{SAQRS} = 0,51 \pm 0,20 \mu V$ contre $RMSE_{SAQRS} = 2,15 \pm 1,00 \mu V$). Puisque le niveau de bruit, lors de l'utilisation combinée d'un filtre Notch et

d'un filtre PB, est du même ordre de grandeur que le niveau de bruit du cas 1, cela implique que le bruit de mesure avec un SNR faible, n'a pas perturbé l'alignement dans ces conditions.

Cas 3 : Variabilité physiologique sur les données expérimentales

La variabilité physiologique est mesurée en comparant les QRS moyennés, mesurés sur les 5 "paquets" de 100 battements consécutifs, sur chaque voie. Ce bruit induit un décalage en amplitude du QRS, puisque la variabilité du QRS est égale à $RMSE_{SAQRS} = 4,18 \pm 1,38 \mu V$, bien que le coefficient de corrélation soit égal à 0,98.

Cas 4 : Bruit dû à la respiration sur les données cliniques

Les résultats pour ce cas, montrent qu'en sélectionnant les battements durant l'expiration, le bruit en amplitude est réduit par rapport à la sélection des battements durant, l'inspiration ou sans sélection des battements au préalable. Cela est observé à travers le $RMSE_{SAQRS}$ lorsque les battements sont sélectionnés durant l'expiration, l'inspiration et sans sélection, respectivement, $RMSE_{SAQRS} = 16,28 \pm 12,58 \mu V$, $RMSE_{SAQRS} = 18,69 \pm 14,60 \mu V$ et $RMSE_{SAQRS} = 19,21 \pm 16,54 \mu V$. Par ailleurs, le bruit associé à la variabilité physiologique est également présent ici. Cependant, on peut constater que ce niveau de bruit du QRS est 4 fois supérieur au niveau de bruit du QRS dans l'analyse de la variabilité physiologique. Ainsi, la respiration induit une variabilité en amplitude des battements, que le SAECG peut difficilement corriger (FIGURE 6.5). En revanche, aucune distorsion du QRS n'est à observer, car pour les trois cas, le coefficient de corrélation vaut $0,99 \pm 0,1$.

6.2.4 Discussion

Les résultats de cette étude montrent que la technique du SAECG est une technique performante afin d'éliminer le bruit blanc. Ces résultats sont cohérents avec les nombreuses études, confirmant les mérites du SAECG comme outil performant pour détecter les potentiels de faibles amplitudes. De plus, ces résultats montrent qu'une sélection des battements durant la phase d'expiration est à préférer puisqu'elle permettrait de réduire la distorsion en amplitude du QRS. Cependant, certains types de bruits comme la variabilité physiologique ou plus encore la respiration sont difficilement supprimés par le SAECG.

Les résultats sont à confronter avec les limitations inhérentes à ce travail. Aucune perturbation de l'alignement même en présence d'un bruit élevé n'a été observée. Cela peut s'expliquer par l'utilisation d'un modèle parfait auquel on a ajouté un bruit blanc,

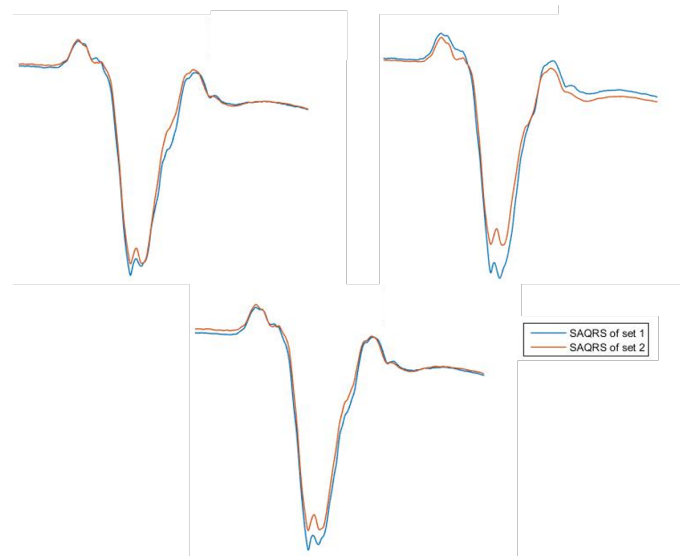


FIGURE 6.5 – **Comparaison entre deux jeux de 100 battements moyennés appartenant au même signal**

A. SAECG de battements sélectionnés durant la phase d'expiration.

B. SAECG de battements sélectionnés durant la phase d'inspiration.

A. SAECG de battements sans sélection.

mais les battements du modèle étaient assez "propres" pour être alignés correctement. Ce résultat pourrait être différent avec des données réelles.

De plus, même si le coefficient de corrélation montre de très bons résultats dans cette étude, une faible distorsion du QRS pourrait empêcher la détection de potentiels très fins sans pour autant détériorer de façon considérable le coefficient de corrélation. Ainsi, les résultats doivent être interprétés avec précaution.

Enfin, certains résultats présentés dans cette étude, sont meilleurs lorsque la méthode du SAECG est couplée avec des filtres tels que le Notch ou un filtrage passe-bande. Cependant, ces filtres peuvent introduire des distorsions dans le signal. Leur utilisation est donc à minimiser et dépend de l'application désirée.

6.2.5 Conclusion

Le SAECG est un outil performant afin d'éliminer le bruit blanc sans distordre le signal d'origine. Le bruit à 50 Hz et le bruit de la ligne de base par exemple peuvent être réduits, en couplant la méthode du SAECG à d'autres types de filtrages (coupe bande, passe bande, ...). En revanche certaines sources de bruit comme le bruit induit par la variabilité physiologique et le bruit induit par la respiration ne peuvent pas être corrigés par le SAECG. Le bruit physiologique semble distordre légèrement le QRS. La respiration introduit plus de distorsion que les autres bruits, mais cette étude a révélé un avantage à

sélectionner les battements durant l'expiration afin de minimiser les distorsions.

6.3 Révision de la méthode de SAECG utilisée dans ce travail

Au vu des résultats obtenus dans l'étude précédente, la méthode utilisée pour effectuer le SAECG a été révisée. Une fois que les positions des battements sélectionnées pour le SAECG ont été stockées (grâce à la corrélation entre le template virtuel et les battements de la voie virtuelle), seuls les battements se produisant durant l'expiration, sont conservés. Les durées des enregistrements sont suffisamment longues (6 - 8 minutes) afin d'avoir un nombre de battements moyennés suffisamment grand (supérieur à 200 battements) même après rejet des battements obtenus pendant l'inspiration.

Chapitre 7

Exemple de détection d'un micro-potentiel : le faisceau de His

Sommaire

7.1	Introduction	118
7.1.1	Caractéristique du faisceau de His	118
7.1.2	Signature électrique	118
7.1.3	Contexte clinique	119
7.1.4	Etat de l'art	120
7.1.5	Objectif	120
7.2	Matériel et méthode	121
7.2.1	Matériel	121
7.2.2	Méthode	121
7.3	Résultats	124
7.4	Discussion	129
7.5	Conclusion	131

Après avoir présenté la technique du SAEKG, ses performances dans la détection des potentiels de très faibles amplitudes à la surface du torse, peuvent être testées. Antérieurement, le SAEKG a déjà démontré son efficacité à détecter les potentiels tardifs ventriculaires. Une autre application du SAEKG est la détection de l'activité du faisceau de His, un signal possédant une amplitude beaucoup plus faible que les potentiels tardifs ($2 - 4\mu V$) et une morphologie plus fine. Ainsi, l'objectif de ce chapitre sera de démontrer que le SAEKG est une méthode performante pour mettre en évidence des potentiels micro-voltés, d'amplitude inférieure aux PTV.

Ce travail a été présenté lors de la conférence Computing in Cardiology à Rimini, Italie, en 2020, et a conduit à la rédaction d'un article de conférence [Tan et al., 2020].

7.1 Introduction

7.1.1 Caractéristique du faisceau de His

Le faisceau de His prolonge le nœud auriculo ventriculaire, puis se divise en deux branches : gauche et droite reliées à leur ventricule respectif (FIGURE 7.1). Il permet de conduire la propagation électrique provenant du nœud auriculo ventriculaire jusqu'aux fibres de Purkinje permettant la contraction des ventricules. Le faisceau de His est fin et court (de l'ordre du millimètre) souvent invisible sur les différents types d'imageries médicales (IRM, scanner, ...) et invisible sur un ECG 12D standard. Seule une exploration électrophysiologique permet d'évaluer son activité électrique.

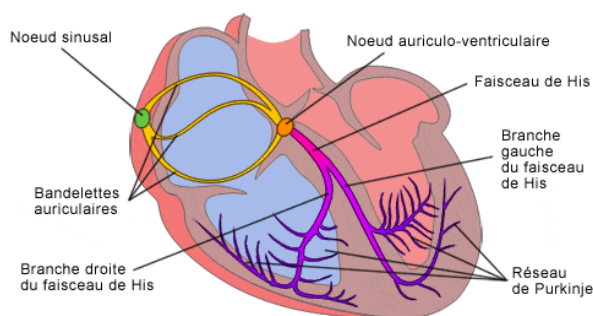


FIGURE 7.1 – Le faisceau de His

7.1.2 Signature électrique

La durée du potentiel hissien correspond au temps parcouru par la propagation électrique à travers le faisceau de His. Le potentiel hissien mesuré invasivement se caractérise par un spike rapide et biphasique de durée 15 à 25 ms (FIGURE 7.2). L'enregistrement

invasif du His correspond à l'activation la plus proximale du faisceau de His provenant du coté auriculaire de l'anneau triscupide [Scherlag et al., 1969]. L'intervalle His-Ventricule (HV) mesuré invasivement, exprime la conduction électrique infra-hissienne, c'est-à-dire, dans les branches droite et gauche. La durée HV correspond à l'intervalle entre le début du potentiel hissien et le début de l'activité ventriculaire la plus précoce, sur les enregistrements 12D, en général V1 et V2. Sur l'ECG, le faisceau de His se situe entre l'onde P et le début du QRS. Chez un patient sain la durée HV peut varier entre 35 et 55 ms. Pour une durée HV située entre 60 ms et 70 ms, un trouble de la propagation auriculo-ventriculaire (AV) est suspecté. Dans ce cas, des tests pharmacologiques sont réalisés afin de mettre en évidence un potentiel bloc AV. Au-delà de 70 ms, la pose d'un pacemaker est requise. Un rythme cardiaque, normal, lent, ou rapide, n'entraîne pas, ou peu, de modification significative de cet intervalle. La stabilité de l'intervalle assure la reproductibilité du signal d'un battement à l'autre.

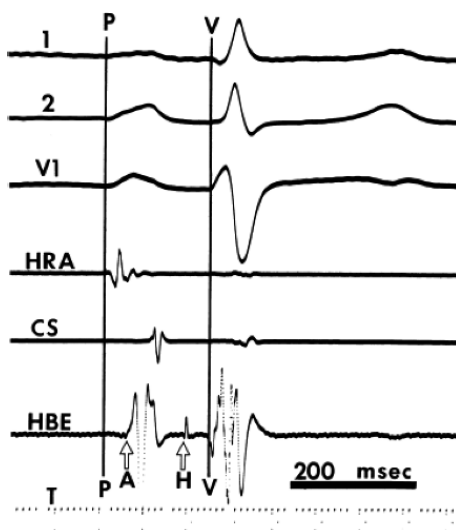


FIGURE 7.2 – Enregistrements intracardiaques

Enregistrement intracardiaque, mesurant l'activité du faisceau de His, noté H, située entre l'activité des oreillettes (A) et le début de l'activité ventriculaire, V.

7.1.3 Contexte clinique

Le remplacement de valves aortiques est une procédure clinique répandue afin de traiter un rétrécissement ou une insuffisance aortique. Cependant, des études récentes ont montré que le risque de créer des troubles de la propagation AV ("bloc" auriculo-ventriculaire) était l'une des complications majeures [Rubín et al., 2011]. Ce risque serait cependant très variable, entre 4 et 40% et d'autant plus important si le patient possède un trouble préexistant de la conduction [Schroeter et al., 2012]. Une mesure préalable de l'intervalle

HV permettrait de déterminer si le patient possède, ou non, une conduction normale et d'anticiper le risque de complication de la procédure. Actuellement, le seul moyen de mesurer cet intervalle est d'insérer un cathéter invasivement dans le cœur.

7.1.4 Etat de l'art

La détection à la surface de micro-potentiels à hautes fréquences souvent masqués par le bruit, représente un réel challenge. Au début des années 70, certaines équipes ont cependant montré la possibilité de détecter le potentiel hissien, non-invasivement, sur les animaux (chiens) dans un premier temps [Berbari et al., 1973, Flowers et al., 1974], en s'appuyant sur des méthodes de traitement du signal. Dans les années 80 à 90, de nombreuses recherches ont alors été menées, sur les humains. Deux approches majeures ont été décrites, la 1ère s'appuie sur une méthode de détection battement à battement [Flowers et al., 1983, FLOWERS et al., 1990, Al-Nashash et al., 1988] tandis que la deuxième se base sur la méthode des battements moyennés [Hishimoto and Sawayama, 1975, Berbari et al., 1983, Abboud et al., 1983]. La première approche repose sur l'hypothèse que le SAECG pourrait faire disparaître le potentiel hissien qui pourrait être légèrement variable d'un battement à l'autre. La deuxième approche au contraire, se base sur un potentiel hissien très stable et reproductible d'un battement à l'autre. Ainsi, le SAECG permettant de réduire considérablement le bruit blanc, couplé à un filtrage haute fréquence, permettraient l'enregistrement du faisceau de His. Ces études ont rapporté des amplitudes du potentiel hissien variables, allant de $1 \mu V$ à $15 \mu V$ avec une médiane autour de $2-4 \mu V$. Le faisceau de His manifeste ainsi une amplitude très faible, comparée à la dépolarisation ventriculaire qui est de l'ordre de 2 mV à 4 mV . Ces travaux soulignent, une incertitude quant à la morphologie du potentiel hissien en surface. Berbari, emploie le terme de "rampe" pour décrire le signal du faisceau de His, tandis que d'autres observent un signal fragmenté. Bien que ces différences seraient partiellement dues au filtre utilisé comme l'évoquent Berbari et Peper, de nombreux axes d'amélioration sont encore à explorer notamment concernant le choix des voies à utiliser. Au final, le manque de cohérence entre les différentes études n'a pas permis l'élaboration d'un outil clinique robuste.

7.1.5 Objectif

L'objectif de cette étude est de proposer une méthode non-invasive afin de détecter le faisceau de His et de mesurer l'intervalle HV. La méthode proposée s'appuie sur l'hypothèse que le potentiel hissien est constant d'un battement à l'autre ; et impose logiquement le choix d'utiliser le SAECG pour réduire le bruit blanc. Les innovations apportées à ce tra-

vail par rapport aux études antérieures, résident dans la sélection des battements durant l'expiration pour le SAECG et sur la création de bipoles larges et de signaux laplaciens, afin de mettre en évidence les hautes fréquences.

7.2 Matériel et méthode

7.2.1 Matériel

35 patients âgés de 53 ± 17 ans, furent inclus dans cette étude avec des pathologies variées, transcrites dans le tableau (FIGURE 7.3). Dix patients ont la maladie de Steinert¹, 17 patients ont présentés des épisodes de VF, 4 patients ont des TV, 1 patient a des ESV et 3 patients n'ont pas de pathologies. Après l'approbation d'un comité éthique, les patients ont donné leur consentement pour l'enregistrement de leurs signaux cardiaques. Un enregistrement de 128 signaux de surface durant 8 minutes a été réalisé pour chaque patient en chambre. Simultanément, le signal de respiration a été enregistré avec une ceinture de pléthysmographie. Chaque patient a par ailleurs eu une exploration invasive, consistant à insérer un cathéter par la veine fémorale droite jusqu'à atteindre le cœur sous fluoroscopie. Une fois le cathéter en contact avec le faisceau de His, il est alors possible de mesurer l'intervalle HV précisément. Cette mesure invasive constituera notre référence pour la suite de cette étude.

7.2.2 Méthode

Dans un premier temps, les signaux enregistrés à la surface du torse, sont filtrés en utilisant un filtre passe-bande entre 0,1 Hz et 1000 Hz, afin de supprimer la ligne de base, et un filtre coupe bande à 50 Hz est appliqué dans le but d'éliminer le bruit constant de 50 Hz. Par la suite, le signal est moyenné, en utilisant la technique décrite dans le chapitre 6, afin de diminuer le bruit blanc, de l'ordre de $\frac{\sigma}{\sqrt{N}}$, où N représente le nombre de battements moyennés et σ l'écart-type du bruit blanc. Afin d'éviter les distorsions dues aux mouvements du cœur causés par la respiration, seuls les battements situés dans la période d'expiration, c'est-à-dire la phase de respiration "plate" ont été utilisés pour le SAECG. Cette étape est particulièrement importante ici, car le His est un signal très fin avec une amplitude extrêmement faible. Tout type de bruit, susceptible de distordre le signal doit, si possible, être éliminé. Pour chaque signal, le niveau de bruit sera mesuré, en calculant l'écart-type d'un segment de 25 ms de l'intervalle ST.

Deux méthodes ont été développées en parallèle, puis comparées.

1. Maladie génétique rare qui touche les muscles et peut affecter différents organes comme le cœur.

Patient	Age	Durée PR (ms)	Pathologie
1	82	360	Syncope
2	34	325	FV
3	54	320	Steinert
4	58	240	Steinert
5	76	238	TV
6	71	235	Steinert
7	51	234	Steinert
8	48	230	Steinert
9	58	227	Steinert
10	32	224	FV
11	44	221	FV
12	54	220	Steinert
13	33	220	FV
14	61	215	FV
15	80	210	Syncope
16	79	202	Syncope
17	54	198	Steinert
18	49	196	Steinert
19	70	196	TV
20	47	195	FV
21	66	195	FV
22	50	192	TV
23	52	178	FV
24	50	171	FV
25	73	170	TV
26	34	169	FV
27	16	167	FV
28	60	167	FV
29	19	163	ESV
30	52	159	FV
31	65	159	FV
32	39	154	FV
33	62	144	Steinert
34	54	137	FV
35	33	130	FV

FIGURE 7.3 – Patients inclus dans l'étude

FV : fibrillation ventriculaire, TV : tachycardie ventriculaire, ESV : extrasystole ventriculaire

1. Une première méthode est basée sur la création 4 bipoles, dans 4 directions différentes : verticale, horizontale, diagonalement, de gauche à droite, et diagonalement, de droite à gauche. L'étude de bipoles a été préférée à l'étude des unipolaires, car un bipole permet d'éliminer le bruit environnant dit "far field", et d'accéder à une information locale . Les bipoles créés sont sélectionnés près du cœur (thorax antérieur), car le signal correspondant au faisceau de His, devrait avoir une amplitude plus élevée dans cette région. Ainsi, afin de n'écarter aucune alternative quant à l'orientation du signal hissien, les bipoles ont été enregistrés dans 4 directions dif-

férentes. Ces bipoles correspondent à la soustraction de deux signaux unipolaires issues de deux électrodes différentes, avec un espacement de deux électrodes, soit espacés de 50 mm (FIGURE 7.4).

2. La deuxième méthode consiste à créer des signaux laplaciens (72 signaux possibles au total) afin de faire ressortir les irrégularités du signal et les hautes fréquences. Un signal laplacien correspond à la moyenne des signaux de 8 électrodes voisines à une électrode centrale soustrait à cette même électrode centrale. Finalement, afin de réduire le nombre de signaux à annoter, et par conséquent, réduire le temps d'analyse, seulement 24 laplaciens proches du cœur, sur les 72 ont été sélectionnées (FIGURE 7.4). Ces 24 laplaciens proches du cœur, sur le cadran gauche, ont été choisies, car après une analyse rapide, elles faisaient mieux apparaître le potentiel hissien que les laplaciens alentours.

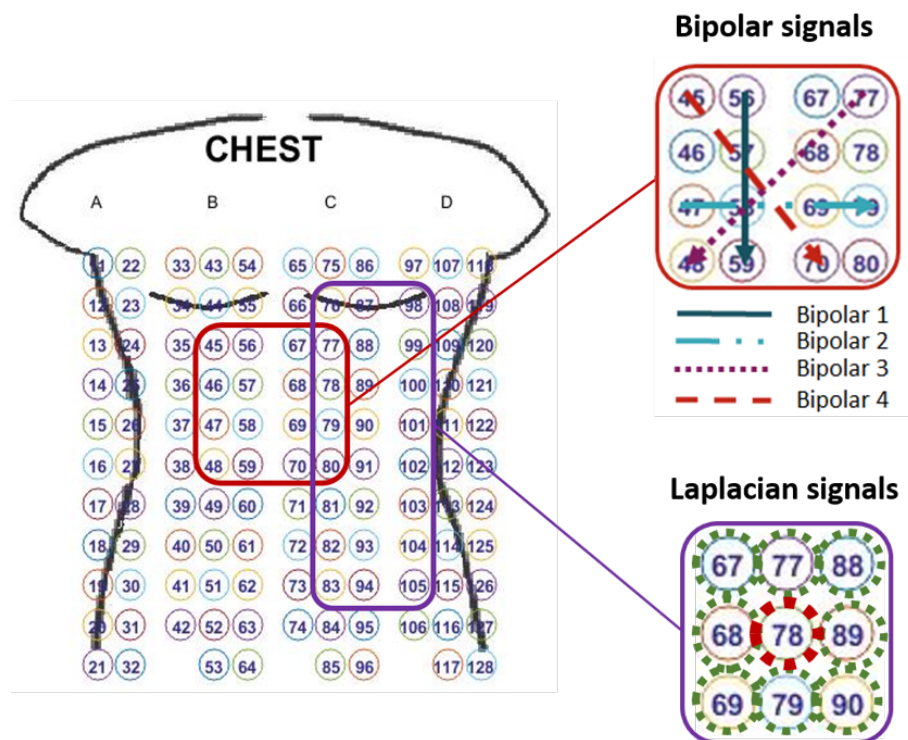


FIGURE 7.4 – Schéma des bipoles larges et des laplaciens créés

4 bipoles espacés de deux électrodes sont créés dans 4 directions : verticale, horizontale, diagonalement de la gauche vers la droite et diagonalement de la droite vers la gauche. 24 laplaciens sont sélectionnés pour être analysés. Un laplacien correspond à la moyenne des signaux de 8 électrodes voisines à l'électrode centrale soustrait à cette même électrode centrale.

Enfin, les bipoles et les laplaciens sont filtrés à l'aide d'un filtre passe haut à 30 Hz pour réduire les basses fréquences et mieux observer les hautes fréquences. L'étape suivante consiste à sélectionner une voie de l'ECG 12D, celle montrant la plus précoce

activation ventriculaire (début du QRS), puis la superposer aux bipoles et laplaciens, afin qu'un électrophysiologiste puisse mesurer non invasivement l'intervalle HV.

La dernière étape est l'analyse des 4 bipoles et des 24 laplaciens par l'électrophysiologiste. Le "meilleur" bipole et le "meilleur" laplacien montrant le potentiel du His sont sélectionnés. Chaque valeur de HV mesurée sur le bipole sélectionné et sur le laplacien sélectionné, a ensuite été comparée à la valeur HV invasive recueillie lors de l'exploration électrophysiologique.

Les valeurs des niveaux de bruits, présentés par la suite, correspondent à la médiane des niveaux de bruits mesurés pour les 4 signaux bipolaires et les 24 laplaciens pour chaque patient. Pour les autres résultats, la moyenne et l'écart-type sont utilisés.

7.3 Résultats

Le tableau FIGURE 7.5 présente les résultats obtenus pour les mesures HV invasives et non-invasives, à partir des signaux bipolaires et laplaciens. Le nombre de battements moyennés sur l'ensemble des patients est de 193 ± 77 et la durée de l'intervalle PR est de 205 ± 51 ms. Pour deux patients, #5 et #29, le niveau de bruit était trop élevé pour créer des signaux bipolaires ou laplaciens. Le patient #5, a un niveau de bruit sur les bipoles de $0.7\mu V$, et de $0.3\mu V$ sur les laplaciens. Le patient #29 possède beaucoup d'électrodes bruitées proches du cœur, les bipoles et laplaciens n'ont donc pas été créés. Ces deux patients ont donc été exclus des analyses.

Les signaux bipolaires

Analyse statistique des résultats

Des potentiels rapides, associés au His par un électrophysiologiste, ont été détectés sur les bipoles, pour 28 patients. Pour 5 patients, aucun signal s'apparentant au His n'a pu être détecté. Le potentiel hissien était invisible pour trois patients (patient #1, #2 et #3) possédant un long intervalle PR de 335 ± 22 ms. La figure FIGURE 7.6 montre le signal bipolaire du patient #1. Aucun potentiel associé au His n'est détecté sur les bipoles. Egalement, le His était invisible pour les patients #14 et #30 qui possédaient un niveau de bruit élevé des bipoles, respectivement égal à $0,53 \pm 0,20\mu V$ et $0,34 \pm 0,15\mu V$. L'amplitude des signaux annotés comme d'origine hissienne, avaient une moyenne située entre 0,8 et $2\mu V$.

La FIGURE 7.7 montre, en noir, le bipole 3 filtré (orienté diagonalement de gauche à droite), du patient #25. La flèche en rouge indique la position du His annotée par l'électrophysiologiste. Le potentiel observé révèle un signal rapide et fragmenté avec une

N°	INVASIVE HV (ms)	SURFACE BIPOLAR HV (ms)	SURFACE LAPLACE HV (ms)	BIPOLAR NOISE LEVEL (μV)	LAPLACIAN NOISE LEVEL (μV)
1	60	/	65	0.13	0.06
2	110	/	/	0.23	0.16
3	70	/	55	0.30	0.12
4	65	80	80	0.28	0.10
5	66	/	/	/	/
6	80	83	110	0.10	0.10
7	59	41	30	0.40	0.08
8	73	77	60	0.26	0.12
9	55	47	45	0.26	0.14
10	58	42	60	0.24	0.07
11	70	64	62	0.64	0.11
12	76	69	/	0.55	0.18
13	60	56	50	0.27	0.16
14	76	/	90	0.53	0.15
15	50	38	/	0.23	0.12
16	64	70	/	0.20	0.08
17	52	58	50	0.33	0.10
18	65	62	60	0.18	0.10
19	60	40	47	0.26	0.11
20	44	59	/	0.25	0.09
21	48	44	40	0.24	0.11
22	58	55	62	0.18	0.09
23	40	42	42	0.23	0.30
24	42	40	30	0.32	0.17
25	38	38	41	0.14	0.09
26	42	44	44	0.16	0.10
27	44	45	44	0.16	0.08
28	45	43	43	0.30	0.10
29	58	/	/	/	/
30	52	/	/	0.34	0.10
31	52	47	45	0.19	0.08
32	46	41	/	0.29	0.10
33	80	79	50	0.39	0.10
34	40	45	38	0.25	0.12
35	50	52	55	0.22	0.11

FIGURE 7.5 – Tableau des résultats par patient

amplitude d'environ $0,8\mu V$. La distance HV mesurée à partir de ce signal bipolaire est de 38 ms, en parfaite concordance avec l'intervalle HV mesuré invasivement, de 38 ms également.

L'erreur absolue mesurée entre les mesures HV non-invasives sur les bipoles, et les mesures HV invasives était de $6,3 \pm 5,7$ ms. La FIGURE 7.8, montre la régression linéaire entre les mesures HV invasives et non-invasives mesurées sur les bipoles, présentant un coefficient de corrélation de 0.66 associé à une p value égale à 0.58. Cette figure montre une bonne répartition des valeurs autour de la droite de régression. De plus, 33% des potentiels hissiens détectés, étaient plus distincts sur le premier bipoles (vertical), 20%

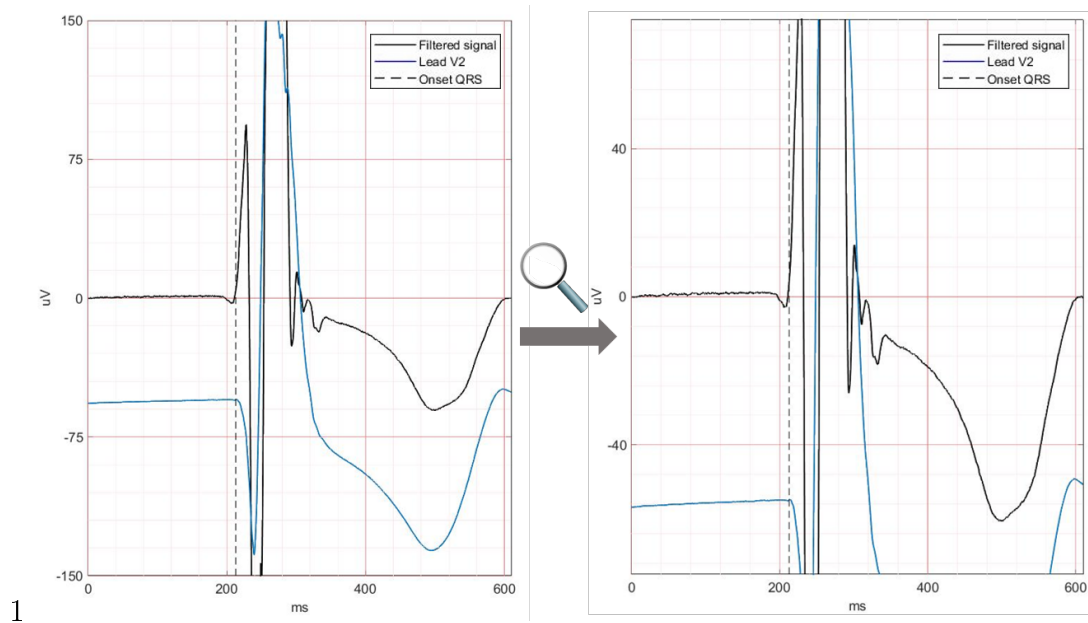


FIGURE 7.6 – Signal bipolaire filtré du patient 1

Cette figure montre en noir le signal bipolaire filtré correspondant au bipole horizontal, de gauche à droite, et en bleu la dérivation V2. La figure de gauche montre le bipole mesuré et la figure de droite correspond à un zoom de la figure de gauche afin de mieux observer l'intervalle PR. Aucun potentiel s'apparentant au His n'est détecté ici.

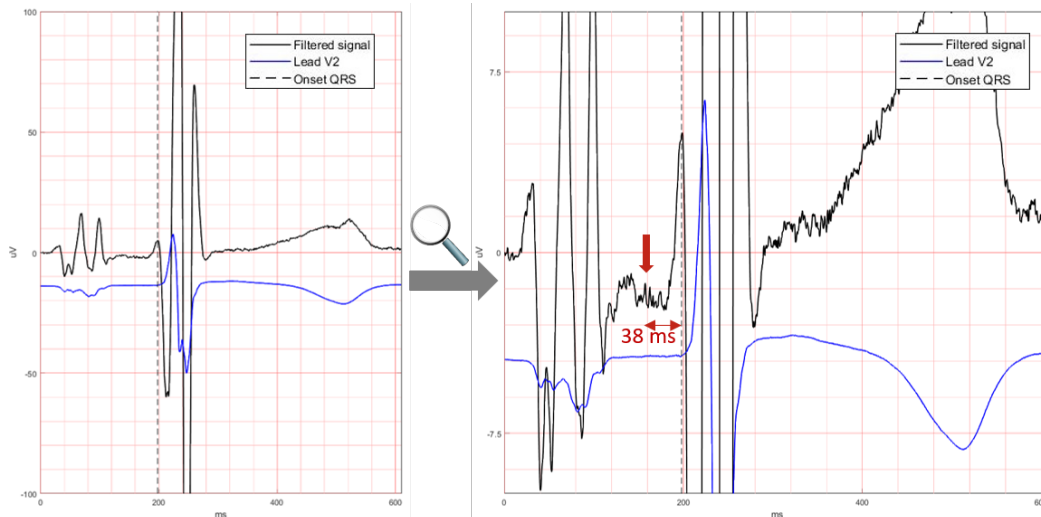


FIGURE 7.7 – Exemple d'un signal filtré bipolaire du patient #25

Cette figure montre en noir le signal bipolaire correspondant à la diagonale de gauche à droite et en bleu la dérivation V2. La mesure HV non-invasive pour le signal bipolaire vaut 38ms, pour une valeur invasive de 38ms.

sur le second bipole (horizontal) et 23% sur le troisième (diagonale de gauche à droite) et quatrième bipole (diagonale de droite à gauche).

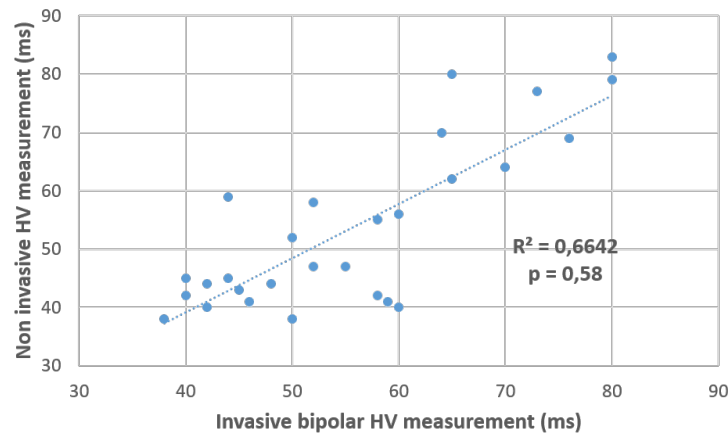


FIGURE 7.8 – **Régression linéaire des mesures HV invasives et non-invasives mesurées sur les bipoles.**

Approche diagnostique des résultats

Une approche diagnostique est de considérer deux groupes de patients. Les patients sains possédant un intervalle HV inférieur à 60 ms et les patients pathologiques (ou considérés comme suspects) possédant un intervalle HV supérieur ou égal à 60 ms. Au vu des résultats obtenus FIGURE 7.9, tous les patients sains sont bien classés et 2 patients sur 10 sont classés comme sains alors qu'ils sont pathologiques. Ainsi, la sensibilité obtenue est de 80% et la spécificité est de 100%.

Les signaux laplaciens

Analyse statistique des résultats

Le potentiel hisien était invisible sur les signaux laplaciens de 7 patients (#2, #12, #15, #16, #20, #30 et #32). Le voltage du His observé sur les laplaciens des 26 patients, varie entre $0,7$ et $2\mu V$ et le niveau de bruit est de $0,10 \pm 0,07\mu V$. La figure FIGURE 7.10 montre le signal laplacien du patient #1. Aucun potentiel associé au His n'est détecté sur les 24 signaux laplaciens de ce patient.

La figure FIGURE 7.11 montre le signal laplacien 49 du patient 25. La flèche sur le signal laplacien indique la position du His possédant une amplitude de $0,7\mu V$. La mesure non-invasive de l'intervalle HV ici égale à 41 ms était proche de la mesure invasive égale à 38 ms.

L'erreur absolue mesurée entre les mesures HV non-invasives sur les laplaciens, et les mesures HV invasives était de $9,5 \pm 8,7$ ms. La FIGURE 7.12, montre la régression linéaire entre les mesures HV invasives et non-invasives mesurées sur les bipoles, présentant un coefficient de corrélation de 0,5 associé à une p value égale à 0,46.

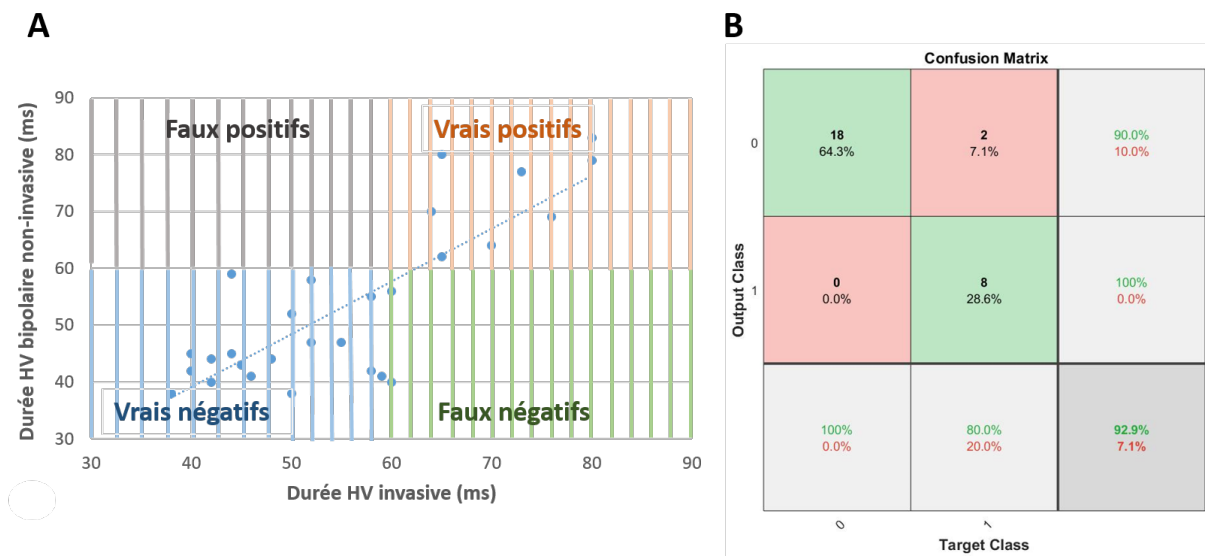


FIGURE 7.9 – Classification des patients avec un intervalle HV normal et un intervalle HV pathologique mesuré sur les bipoles

Les patients peuvent être classés selon deux catégories, les patients sains ($HV < 60ms$) et les patients pathologiques ($HV \geq 60ms$). La figure A représente la régression linéaire des mesures HV invasives et non-invasives mesurées sur les bipoles et la classification de chaque valeur en termes de vrai positif, vrai négatif, faux positif et faux négatif. La figure B représente la matrice de confusion associée aux mesures HV mesurées sur les bipoles.

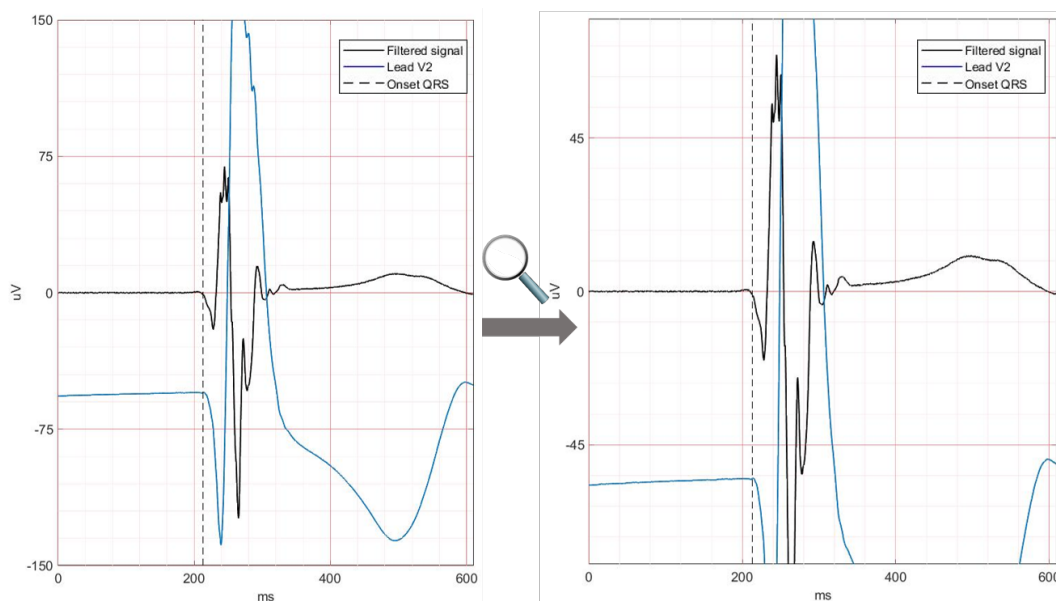


FIGURE 7.10 – Signal laplacien filtré du patient 1

Cette figure montre en noir le signal laplacien filtré numéro 44 et en bleu la dérivation V2. Aucun potentiel s'apparentant au His n'est détecté ici.

Approche diagnostique des résultats

Au vu des résultats obtenus FIGURE 7.13, 2 patients sur 15 sont classés comme patho-

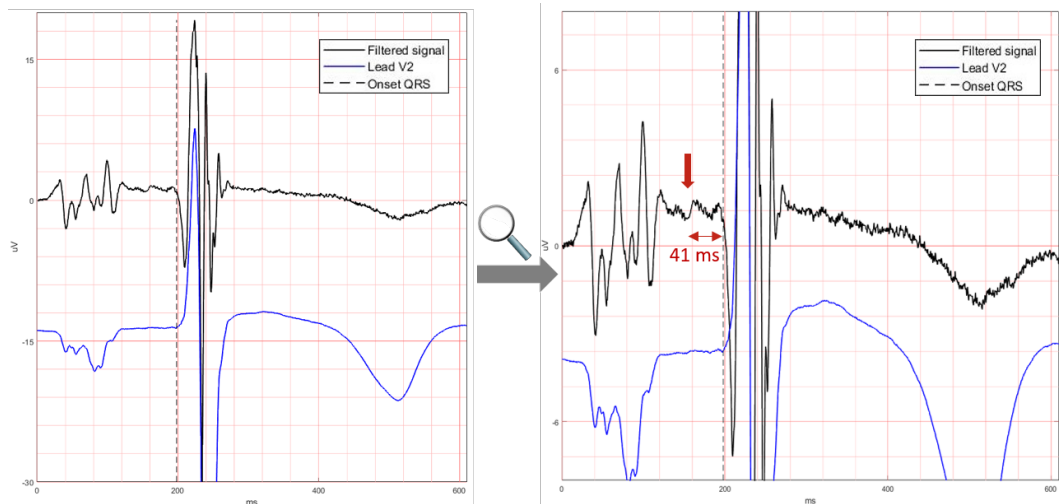


FIGURE 7.11 – Exemple d'un signal filtré laplacien du patient 25

Cette figure montre en noir le signal filtré laplacien numéro 49 et en bleu la dérivation V2. La mesure HV non-invasive pour le signal laplacien vaut 41 ms, pour une valeur invasive de 38 ms.

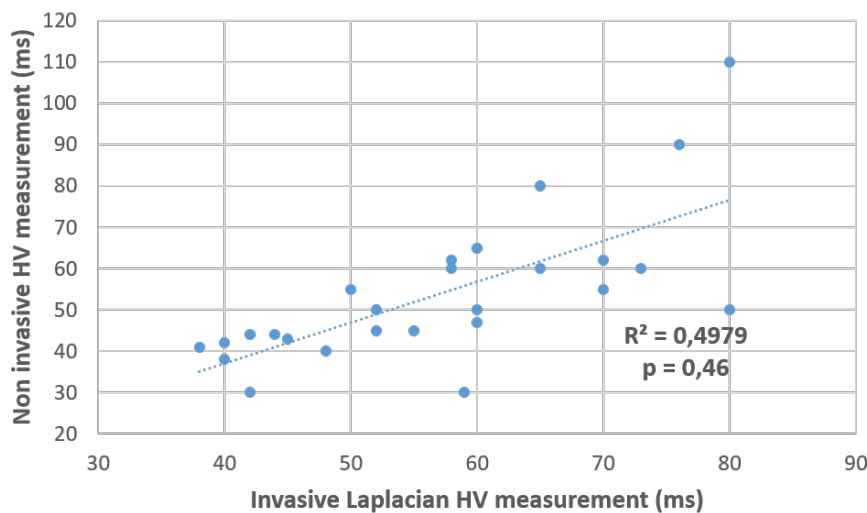


FIGURE 7.12 – Régression linéaire des mesures HV invasives et non-invasives mesurées sur les laplaciens.

logiques, alors qu'ils sont sains et 4 patients sur 11 sont classés comme sains alors qu'ils sont pathologiques. Ainsi, la sensibilité obtenue est de 64% et la spécificité est de 87%.

7.4 Discussion

La corrélation, entre les mesures HV invasives et non-invasives présentées dans cette étude est encourageante (SCC=0,66 pour les bipoles et SCC=0,5 pour les laplaciens). Les bipoles permettent de mieux détecter le potentiel du His que les laplaciens. L'approche

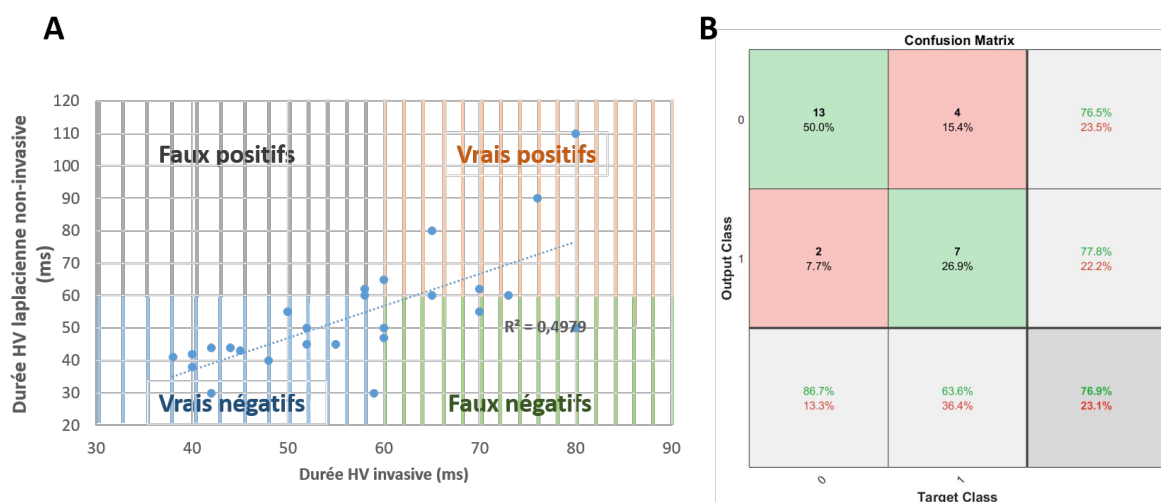


FIGURE 7.13 – Classification des patients avec un intervalle HV normal et un intervalle HV pathologique mesuré sur les laplaciens

Les patients peuvent être classés selon deux catégories, les patients sains ($HV < 60\text{ms}$) et les patients pathologiques ($HV \geq 60\text{ms}$). La figure A représente la régression linéaire des mesures HV invasives et non-invasives mesurées sur les laplaciens et la classification de chaque valeur en termes de vrai positif, vrai négatif, faux positif et faux négatif. La figure B représente la matrice de confusion associée aux mesures HV mesurées sur les laplaciens.

diagnostique montre de très bons résultats en termes de sensibilité et de spécificité, qui sont supérieurs pour les bipoles (sensibilité : 80% et spécificité : 100%) comparée aux laplaciens (sensibilité : 64% et spécificité : 87%) . De plus, la morphologie en "spike" et l'amplitude du His ($1-4\mu V$) observées sont cohérentes avec les études précédentes [Berbari et al., 1979, Flowers et al., 1981].

La variabilité obtenue entre les mesures invasives et non-invasives peut s'expliquer par plusieurs limitations.

L'incertitude quant à la morphologie du His mesuré à la surface (bien qu'il possède une forme de "spike" dans de nombreux cas) est un premier obstacle pouvant ainsi provoquer des erreurs de détection. Concernant les signaux bipolaires, l'absence de détection d'une activité hissienne chez 3 patients (patient #1, #2 et #3) est corrélée avec un long intervalle PR ($335 \pm 22\text{ms}$). Invasivement, le faisceau de His est plus fragmenté et plus bas volté chez les patients ayant des troubles de la conduction AV. En surface, ce même potentiel avec une morphologie très fragmentée et une amplitude très faible peut être assimilable au bruit et ainsi complexifier la détection du signal. Dans cette étude 16 patients ont un intervalle PR supérieur à 200 ms ($245 \pm 46\text{ms}$). En revanche, lorsque l'intervalle PR était court, la détection du His était d'autant plus compliquée puisqu'elle pouvait être confondue avec la fin de l'activité auriculaire, comme l'a décrit S. Abboud [Abboud et al., 1983]. Enfin, une théorie relate l'hypothèse que la repolarisation atriale bien qu'elle soit

d'une très faible amplitude peut dans certains cas, détériorer la détection du potentiel hissien.

Des limites liées au traitement du signal sont aussi à souligner. Comme des études l'ont reporté [Flowers et al., 1981, Al-Nashash et al., 1988], le SAECG permet de réduire le bruit blanc, sans détériorer le potentiel hissien, mais ce postulat repose sur l'hypothèse que l'activité électrique du His est invariante d'un cycle cardiaque à un autre. Ce qui est incertain.

Par ailleurs, malgré l'utilisation du signal moyenné, dans certains cas, le niveau de bruit reste trop élevé pour détecter le micro-potentiel du faisceau de His. Par exemple, pour trois patients (#7, #11 et #12) pour lesquels un signal rapide était détecté sur les signaux bipolaires, celui-ci n'était pas en corrélation avec la mesure invasive. Ces trois patients possédaient un niveau de bruit élevé $0,53 \pm 0,12 \mu V$. Pour les signaux laplaciens en revanche, les détections incorrectes ne semblent pas être corrélées à un niveau de bruit élevé. Un mauvais alignement des QRS lors du signal averaging peut également engendrer des distorsions du signal et rendre le potentiel hissien invisible. Ce mauvais alignement peut être la résultante d'un problème de corrélation dans l'algorithme d'alignement ou d'un bruit physiologique provoquant une distorsion du signal. La position des électrodes et le choix émis dans cette approche de ne conserver que les bipoles ou laplaciens près du cœur semble un critère pertinent, mais une analyse plus approfondie est à étudier. Enfin, les différences relevées entre les mesures invasives et non-invasives sont dépendantes du facteur humain. Une erreur de placement du début de l'activité ventriculaire ou une erreur de placement du potentiel hissien peuvent induire des écarts entre les mesures invasives et non-invasives. L'article de Ivaylo Christov, [Christov et al., 2006] montre que les écarts de placements du début de QRS peuvent varier de $2,43 \pm 0,96$ ms. Ainsi, l'erreur absolue de $6,3 \pm 5,7$ pour les bipoles et de $9,5 \pm 8,7$ pour les laplaciens, peut s'expliquer en partie par la variabilité de placement du début de QRS.

7.5 Conclusion

Cette étude a montré que des résultats encourageants pouvaient être obtenus dans la détection non invasive du potentiel hissien, et une supériorité des signaux bipolaires à mettre en valeur le faisceau de His comparés aux signaux laplaciens. La méthode a combiné, le SAECG, la sélection des battements en phase d'expiration, l'utilisation de bipoles larges et de signaux laplaciens. La corrélation entre les mesures HV invasives et non-invasives était de $SCC=0,66$ pour les bipoles et de $SCC=0,5$ pour les laplaciens. Une sensibilité de 80% a été observée pour les bipoles et de 64% pour les laplaciens. La

spécificité pour les bipoles était de 100% et de 87% pour les laplaciens. Ce résultat est à améliorer dans des études complémentaires analysant plus de patients et, également, l'introduction des manœuvres de pacing non-invasifs, à différentes fréquences cardiaques.

Conclusion : partie 2

L'exploration invasive du cœur permet d'enregistrer aussi bien les couches de l'endocarde que l'épicarde. Ces enregistrements permettent de visualiser, une activité électrique localisée/ponctuelle en tout point du cœur, durant un rythme cardiaque donné (sinusal, en tachycardie, ...), réunis ensuite, en une cartographie. Il est donc possible d'observer les potentiels provenant de régions structurellement ou électriquement anormales, et de caractériser leur signature électrique. L'analyse de l'exploration invasive, révèle que les potentiels anormaux sont caractérisés par, une durée plus longue qu'un potentiel appartenant à une région saine, une fragmentation et/ou une double morphologie et un voltage bas.

A l'échelle non-invasive, l'intérêt de détecter ces potentiels anormaux à la surface du torse est immense. La technique de SAECCG, a permis de réduire considérablement le niveau de bruit, si celui-ci est aléatoire, en moyennant un nombre important de battements cardiaques. Couplé à un enregistrement des ECG de surface à haute résolution et à un filtrage haute fréquence, le SAECCG permet de faire émerger les potentiels anormaux tardifs, invisibles à l'œil nu. Cette méthode est validée en clinique dans le diagnostic des patients atteints de DAVD, possédant de larges altérations cardiaques et de nombreux potentiels anormaux retardés par rapport à l'activité ventriculaire.

La technique du SAECCG a ouvert un nouveau champ d'investigation dans la détection de micro-potentiels qui se propagent à la surface du torse, comme le potentiel du faisceau de His. Cependant, ses applications actuelles restent limitées, à la détection des micro-potentiels anormaux tardifs, ou détachés du complexe QRS, et ne permettent pas une détection des potentiels anormaux apparaissant durant la dépolarisation ventriculaire .

Troisième partie

**ETUDE IN-SILICO : EXTRACTION
DE MARQUEURS ELECTRIQUES
CARACTERISTIQUES DES
ANOMALIES STRUCTURELLES**

Introduction : partie 3

Diverses techniques non-invasives permettent de détecter des substrats arythmogènes, telles que les techniques d'imagerie, l'ECG standard ou les tests pharmacologiques ou d'effort. Comme cela a été évoqué précédemment, ces examens ne sont pas toujours capables de détecter les substrats structurels anormaux. Leurs capacités diagnostiques, sont remises en cause dans certaines pathologies idiopathiques.

L'examen des potentiels tardifs permet de faire apparaître certains micro-potentiels anormaux. Cependant, cet examen se limite aux seuls patients possédant des potentiels anormaux impactant la fin de la dépolarisation ventriculaire. Les potentiels anormaux apparaissant durant la dépolarisation ventriculaire ne sont pas visibles.

Cette partie vise à proposer une nouvelle méthode afin d'identifier les potentiels anormaux impactant aussi bien la fin de la dépolarisation ventriculaire, que le début, ou n'importe quelle partie de la dépolarisation ventriculaire.

A l'aide d'un modèle simulant différents types d'altérations ("cicatrices") myocardiques, le chapitre 8, permettra dans un premier temps, de caractériser la trace électrique générée par ces substrats anormaux. Cette caractérisation, permettra d'identifier certains marqueurs électriques utilisés ensuite pour leur détection à la surface du torse. Ces marqueurs sont basés sur l'étude de la fragmentation, de l'amplitude et du contenu fréquentiel, des micro-potentiels modélisés à la surface du torse, issus des cicatrices cardiaques du modèle.

Chapitre 8

Analyse d'un modèle *in silico* avec cicatrices

Sommaire

8.1	Matériel : présentation du modèle <i>in silico</i>	140
8.2	Méthode	142
8.2.1	Analyse empirique des signaux simulés	142
8.2.2	Techniques de filtrage utilisées	145
8.2.3	Présentation des marqueurs choisis pour la caractérisation des micro-potentiels anormaux à la surface	148
8.2.4	Bilan des marqueurs étudiés	153
8.3	Présentation et analyse des résultats obtenus	154
8.3.1	L'impact des cicatrices sur la fragmentation des signaux de surface et sur les hautes fréquences	155
8.3.2	L'impact des cicatrices sur le voltage des signaux de surface	157
8.3.3	L'impact des cicatrices sur la morphologie du signal de surface	159
8.4	Discussion	160
8.5	Conclusion	162

8.1 Matériel : présentation du modèle in silico

Le modèle de simulation 2D utilisé, a été développé par Mohamadou Malal Diallo (postdoctorant à l'IHU/INRIA, dans l'équipe de modélisation - article actuellement en cours de soumission). Le modèle présente différents cas de cicatrices myocardiques, créées à partir de la méthode des éléments finis. Il repose sur le modèle monodomaine afin de simuler l'activité électrique du cœur, couplé au modèle quasi-statique du torse. Pour ce modèle, le torse, assimilé à un rectangle 2D, est considéré comme un conducteur, passif et homogène. L'équation de propagation du modèle repose sur l'équation de Laplace qui s'écrit :

$$\begin{cases} -div(\sigma \nabla u) = F(t) & \text{dans } \Omega, \\ \sigma \nabla u \cdot n_T = 0 & \text{sur } \Gamma_T; \end{cases} \quad (8.1)$$

avec

$$u = \begin{cases} u_e & \text{dans } \Omega_H, \\ u_T & \text{dans } \Omega_T \cup \Omega_B; \end{cases} \quad (8.2)$$

$$F = \begin{cases} f(t) & \text{dans } \Omega_H, \\ 0 & \text{dans } \Omega_T \cup \Omega_B; \end{cases} \quad (8.3)$$

$$\sigma = \begin{cases} \sigma_H & \text{dans } \Omega_H, \\ \sigma_T & \text{dans } \Omega_T, \\ \sigma_B & \text{dans } \Omega_B; \end{cases} \quad (8.4)$$

Ω_H représente le myocarde, Ω_T représente l'intérieur du torse, Ω_B représente les cavités à l'intérieur du cœur et Γ_T représente la surface du torse comme le montre la FIGURE 8.1. F correspond à la fonction source, associée au potentiel transmembranaire. f peut s'exprimer sous la forme :

$$f = div(\sigma_i \nabla V_m) \quad (8.5)$$

Cinq cas de cicatrices myocardiques ont été simulés en faisant varier leurs tailles et positions. Les cicatrices ont été simulées en supprimant des "triangles" du maillage du cœur, où la conduction électrique devient nulle. Pour ces 5 cas, présentés de la FIGURE 8.2 à la FIGURE 8.6, la stimulation est endocardique, située dans le ventricule droit, représentée par une étoile noire ; et la cicatrice est représentée par un nuage de points verts. La taille du cœur est de $44,25 \text{ cm}^2$ et le ratio $\frac{\text{Taille}_{cicatrice}}{\text{Taille}_{coeur}} * 100$ représentant l'étendu de la cicatrice sera renseigné pour chaque cas.

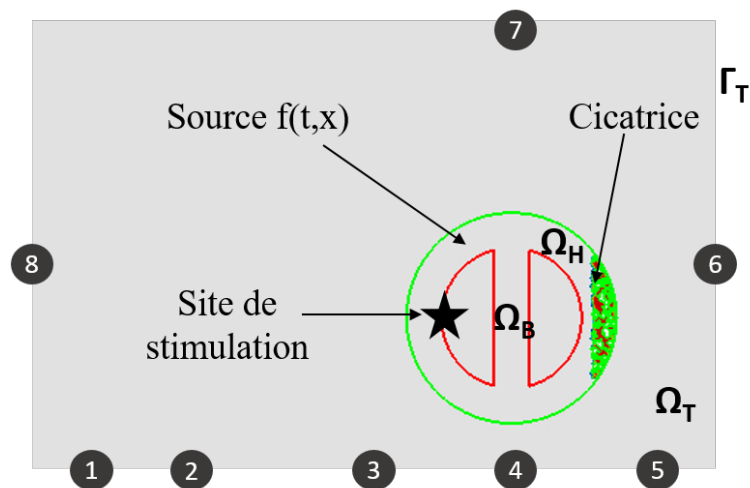


FIGURE 8.1 – Schéma du modèle avec une cicatrice

Schéma de la simulation du cas 4 avec une cicatrice dans le ventricule gauche. Les 8 électrodes sont représentées par des cercles situés à la surface du torse, avec un numéro correspondant à chaque électrode. L'étoile noire correspond au site de stimulation dans le ventricule droit. Ω_H : le myocarde, Ω_T : l'intérieur du torse, Ω_B : les cavités à l'intérieur du cœur, Γ_T : la surface du torse

- Cas 1 : simulation contrôlée. Aucune cicatrice n'est présente FIGURE 8.2 ;
- Cas 2 : présence d'une cicatrice large supérieure ($Taille_{cicatrice}=24\%$ du cœur, soit 11 cm^2), FIGURE 8.3 ;
- Cas 3 : présence d'une cicatrice large apicale ventriculaire droite ($Taille_{cicatrice}=14\%$ du cœur, soit 6 cm^2), FIGURE 8.4 ;
- Cas 4 : présence d'une cicatrice "petite" ($Taille_{cicatrice}=8\%$ du cœur, soit 3 cm^2) dans le ventricule gauche, FIGURE 8.5 ;
- Cas 5 : présence d'une cicatrice très "fine" basale ventriculaire gauche ($Taille_{cicatrice}=4\%$ du cœur, soit 2 cm^2), FIGURE 8.6.

Les cas 2 et 3 seront associés aux cas avec de larges cicatrices et les cas 4 et 5, aux cas avec de petites cicatrices.

Pour chaque cas, 8 électrodes ont été placées à la surface du torse modélisé. L'analyse des signaux électriques obtenus pour chacune de ces électrodes, permettra d'étudier l'impact d'une cicatrice sur la propagation électrique à la surface, en fonction de sa taille et de sa position. Chaque signal correspond à un battement cardiaque et est échantillonné à 1000 Hz. Les signaux issus des 8 électrodes ont également été observés (figures de droite, des FIGURE 8.2 à FIGURE 8.6).

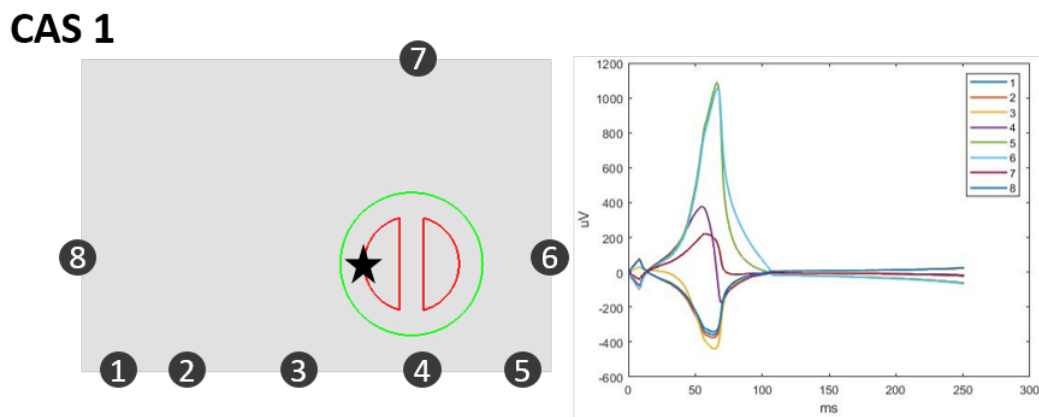


FIGURE 8.2 – Cas 1

Aucune cicatrice n'est présente. Les 8 électrodes placées à la surface du torse montrent des signaux normaux.

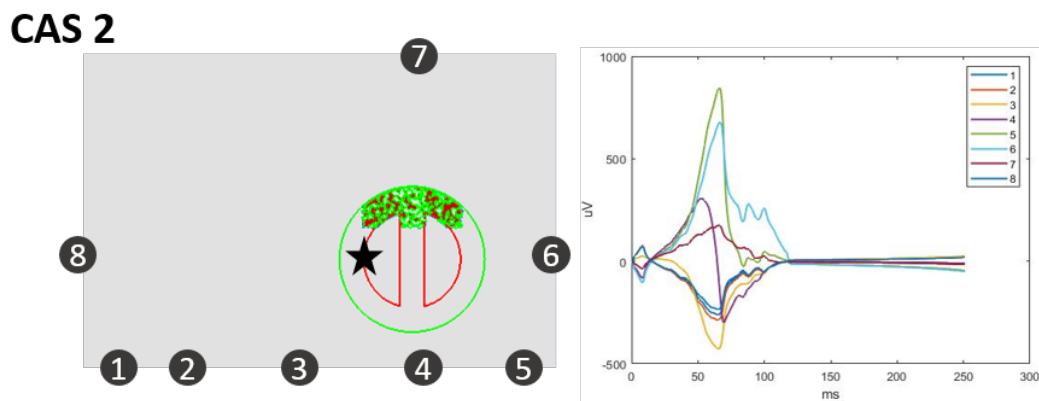


FIGURE 8.3 – Cas 2

Présence d'une cicatrice large supérieure (24% du cœur). Les 8 électrodes placées à la surface du torse montrent la présence d'oscillations de faibles amplitudes durant toute l'activation ventriculaire.

8.2 Méthode

8.2.1 Analyse empirique des signaux simulés

Dans le but de caractériser le substrat anormal à la surface du torse, la première étape fut de comparer, de façon empirique, les signaux simulés à la surface du cas 1, représentant la simulation contrôle, avec l'ensemble des autres cas.

Analyse des signaux de surface

L'analyse des signaux simulés à la surface montre la présence incontestable d'oscillations, que l'on nommera, fragmentations, dans les cas avec cicatrice. Dans le cas 3, la

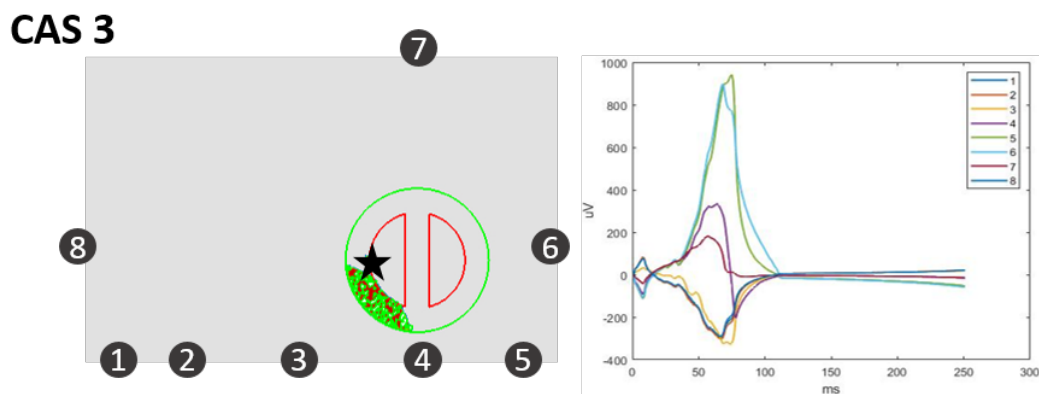


FIGURE 8.4 – Cas 3

Présence d'une cicatrice large apicale ventriculaire droite (14% du cœur). Les 8 électrodes placées à la surface du torse montrent la présence d'oscillations de faibles amplitudes au début de l'activation ventriculaire.

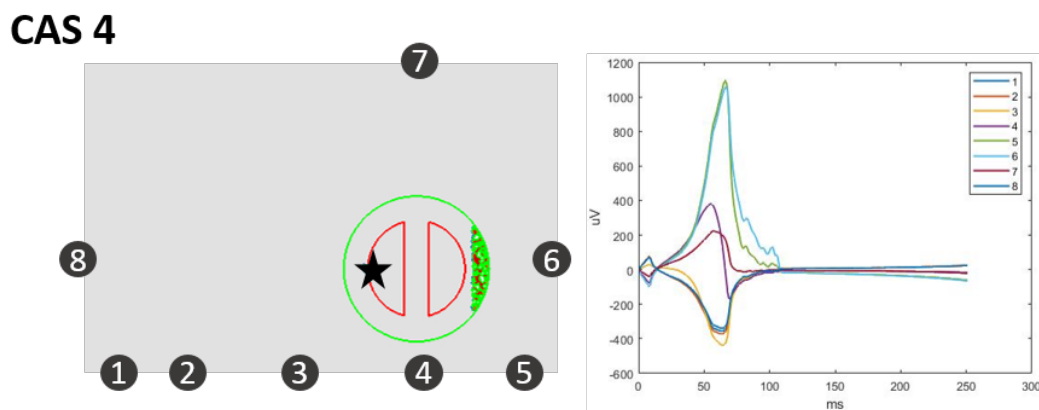


FIGURE 8.5 – Cas 4

Présence d'une cicatrice plus petite dans le ventricule gauche (8% du cœur). Les 8 électrodes placés à la surface du torse montrent la présence d'oscillations de faibles amplitudes à la fin de l'activation ventriculaire.

cicatrice est située au début de la dépolarisation ventriculaire (FIGURE 8.4). Pour ce cas, une fragmentation visible dans les premières 80 ms de l'activité ventriculaire est observée. Par opposition, dans le cas 4, la cicatrice est située à l'opposée de la stimulation ventriculaire (FIGURE 8.5). La fragmentation des signaux se situe à la fin de l'activité ventriculaire, dans les 35 dernières millisecondes. Il apparaît au vu de ces premières observations, et en accord avec la littérature [Santangeli et al., 2012, Simson et al., 1983], que l'intervalle contenant une fragmentation plus importante du signal, est un marqueur pertinent afin de détecter une cicatrice.

Analyse des EGMs

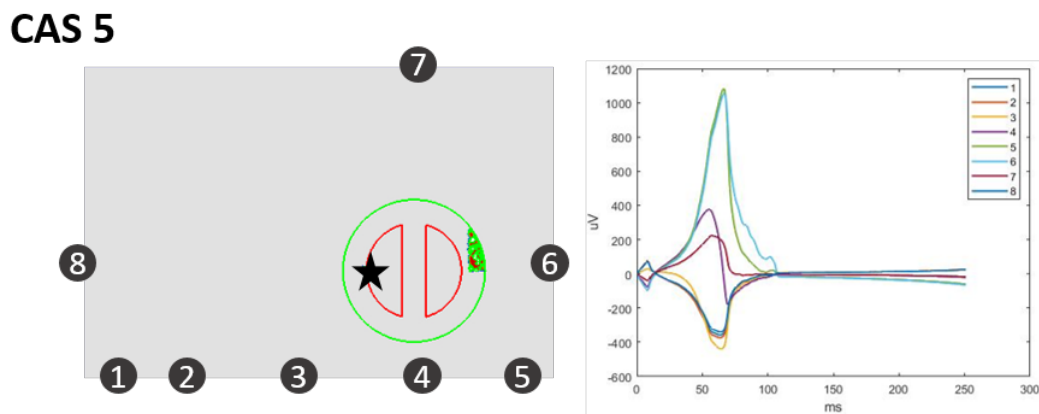


FIGURE 8.6 – Cas 5

Présence d'une cicatrice très petite basale ventriculaire gauche (4% du cœur). Les 8 électrodes placées à la surface du torse montrent quelques notch à la fin de l'activation ventriculaire.

Afin de comprendre la propagation de l'activité électrique du cœur. Des EGMs unipolaires directement mesurés sur le cœur peuvent également être observés et comparés aux signaux de surface obtenus. Pour chaque cas, un seul EGM, sélectionné dans la zone contenant la cicatrice a été choisi. De nombreuses oscillations de faibles amplitudes peuvent être observées (FIGURE 8.7), notamment pour l'EGM des cas 2 et 3. En corrélation avec ce qui a été décrit dans la partie 2, chapitre 4, l'amplitude (mesurée entre le pic maximal et le pic minimal de la dépolarisation ventriculaire) des EGMs sélectionnés dans les zones de cicatrice est plus faible, égale à $0.11\mu V$ pour le cas 2 et $0.06\mu V$ pour le cas 3, par comparaison au voltage de l'EGM du cas normal égale à $0.14\mu V$.

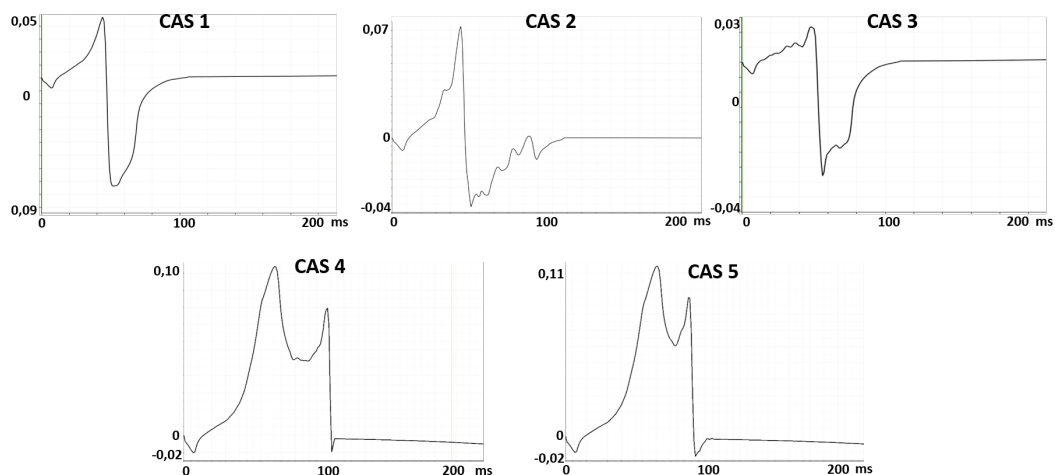


FIGURE 8.7 – Electrogrammes pour chaque cas

Suite aux précédentes observations et aux études bibliographiques concernant l'étude

des potentiels anormaux présenté dans le chapitre 4, ([Morellato et al., 2018]), l'idée d'étudier des marqueurs liés à la fragmentation, au voltage et à l'étude des hautes fréquences apparaît comme essentielle. Les marqueurs mis en place dans cette étude sont créés afin de caractériser les anomalies structurales, en utilisant des techniques de filtrage "classique", ou encore, la décomposition en ondelettes, et sont mesurés sur différents types de signaux (ondelette de niveaux 2, VM, ...) suivant les caractéristiques à extraire.

8.2.2 Techniques de filtrage utilisées

Filtrage bidirectionnel 40-250Hz

Un filtrage entre 40 Hz et 250 Hz est appliqué aux signaux de la simulation. Par analogie avec l'examen des PTV, le filtre bidirectionnel de Butterworth est utilisée ici afin de réaliser le filtrage dans la bande de fréquences 40-250 Hz. Cette méthode de filtrage est la méthode standard, utilisée dans la détection des PTV garantissant peu de distorsions du signal, au début et à la fin de la dépolarisation. Cependant, une possible détérioration du signal au "milieu" de la dépolarisation n'est pas exclue. Ce filtrage est robuste pour détecter les potentiels anormaux tardifs. En revanche, la détection des potentiels anormaux présents au milieu de la dépolarisation ont peu de chances d'être détectée du fait de leur très faible amplitude par rapport à la dépolarisation principale et de la distorsion du signal pouvant être provoquée par le filtrage de Butterworth. D'autres techniques de filtrage peuvent donc être utilisées afin de s'affranchir de certaines de ces limites.

La transformée en ondelettes

La transformée en ondelettes est une technique utilisée en traitement du signal afin d'obtenir une représentation fréquentielle d'un signal. Possédant un rôle similaire à la transformée de Fourier, elle a pour avantage de proposer une décomposition temps/fréquence. En effet, la transformée de Fourier est construite sur une base de fonctions (cosinus et sinus) localisées uniquement dans l'espace fréquentiel tandis que la décomposition en ondelettes permet une décomposition sur une base de fonctions localisées dans l'espace temporel et fréquentiel.

Brefs rappels théoriques sur la transformée en ondelettes

Une ondelette nommée ψ possède une moyenne nulle et un support fini. L'ondelette mère ψ génère une famille d'ondelettes décrites par la formule :

$$C(a, b) = \frac{1}{\sqrt{a}} \psi\left(\frac{t-b}{a}\right) \quad (8.6)$$

Où ψ est l'ondelette mère choisie, a le facteur d'échelle et b le facteur de translation.

Le facteur d'échelle " a " détermine la compression ou la dilatation de l'ondelette. Plus le facteur d'échelle a est petit, plus l'ondelette sera compressée et permettra alors de capter les hautes fréquences (FIGURE 8.8). Au contraire, des valeurs d'échelles grandes entraîneront une dilatation de l'ondelette qui verra son spectre localisé dans les basses fréquences. Les hautes fréquences ont une bonne résolution temporelle, mais une faible résolution fréquentielle tandis que les basses fréquences ont une haute résolution fréquentielle, mais une faible résolution temporelle. Par conséquent, il sera plus simple de localiser dans le temps les évènements hautes fréquences, tels que des changements abrupts du signal, plutôt que les évènements basses fréquences.



FIGURE 8.8 – Compression et dilatation d'une ondelette

Il existe une multitude de familles d'ondelettes comme le montre la FIGURE 8.9.

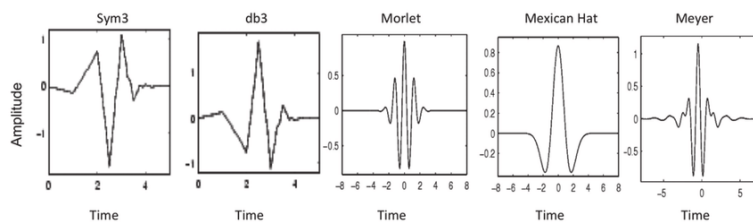


FIGURE 8.9 – Exemples de différentes familles d'ondelettes

La transformée en ondelettes décompose le signal sur une famille d'ondelettes dilatées et translattées. On peut exprimer cette décomposition sous la forme :

$$C(a, b) = \frac{1}{\sqrt{|a|}} \int_{-\infty}^{+\infty} x(t) \bar{\psi}\left(\frac{t-b}{a}\right) dt \tag{8.7}$$

Où $x(t)$ le signal à décomposer, et C les coefficients de la transformée en ondelettes. Les coefficients représentent l'intégrale de la convolution entre l'ondelette et le signal. Ils peuvent être positifs, lorsque l'ondelette et le signal sont en phase, négatifs lorsque l'ondelette est en opposition de phase avec le signal à l'instant b ou nuls lorsque la fréquence de l'ondelette est trop élevée par rapport au signal ou inversement.

Afin de visualiser le résultat obtenu par la décomposition en ondelettes, le scalogramme représentant le pourcentage d'énergie pour chaque coefficient, peut être utilisé. Celui-ci

est représenté dans un plan temps échelle basé sur les boites d'Heisenberg (FIGURE 8.10).

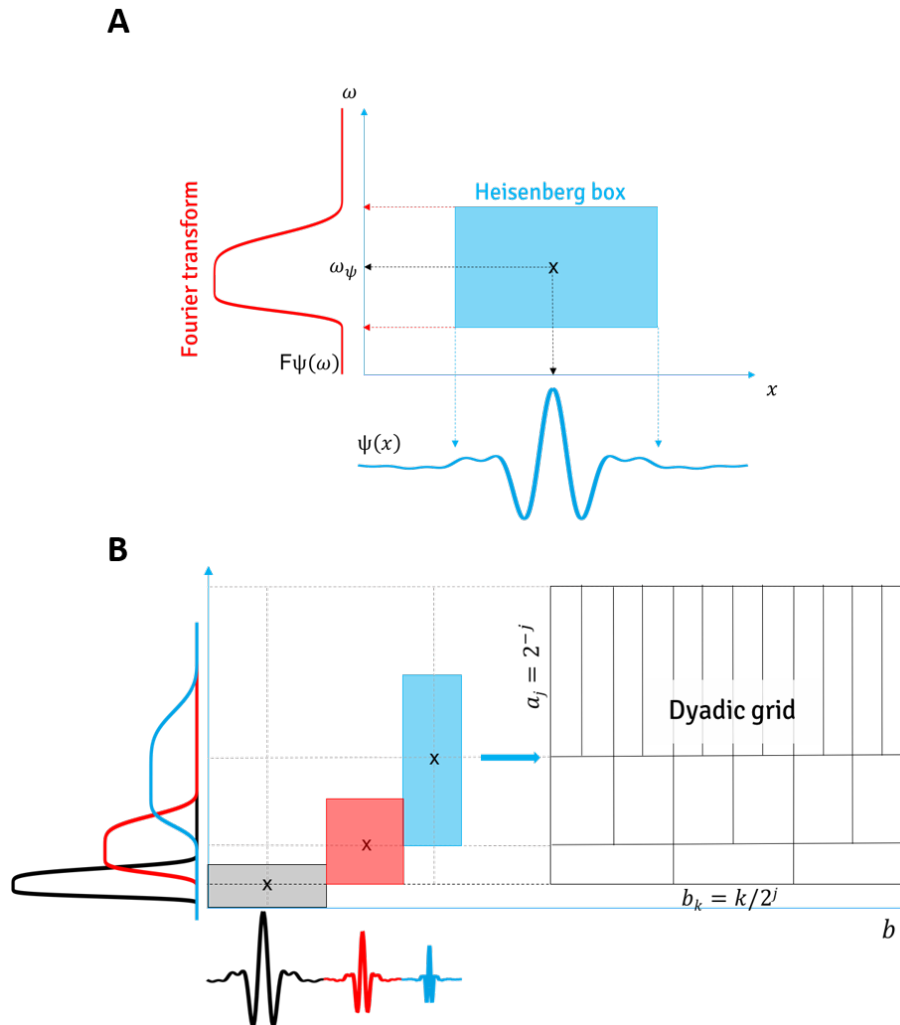


FIGURE 8.10 – Réprésentation temps-échelles des ondelettes

La figure A montre une représentation l'ondelette de Meyer ici, dans le temps en fonction de sa bande de fréquence dans l'espace de Fourier. La figure B montre la représentation de l'ondelette traduite et dilatée (signaux noir, rouge et bleu) dans le plan temps-fréquence et son lien avec la grille dyadic. Figure extraite du site *letsan.net*

On pourra différencier la transformée en ondelette continue (TOC), de la transformée en ondelette discrète (TOD). La TOC a pour principal objectif de faire une analyse fine, temps-fréquence du signal et de filtrer les composants localisés en temps/fréquence. La TOD a pour but de débruiter et de compresser les signaux.

Utilisation de la transformée en ondelettes dans ce travail

Dans ce travail, les ondelettes de Daubechies seront utilisées à l'ordre 6 (FIGURE 8.11) comme cela a été suggéré dans l'étude de Senhajdi en 1995 (soutenu par John Morelato

en 2018) [Senhadji et al., 1995, Morellato et al., 2018] montrant dans l'étude des signaux cardiaques, la supériorité de l'ondelette de Daubechies, du fait de sa meilleure résolution temporelle, comparée à l'ondelette de Morlet.

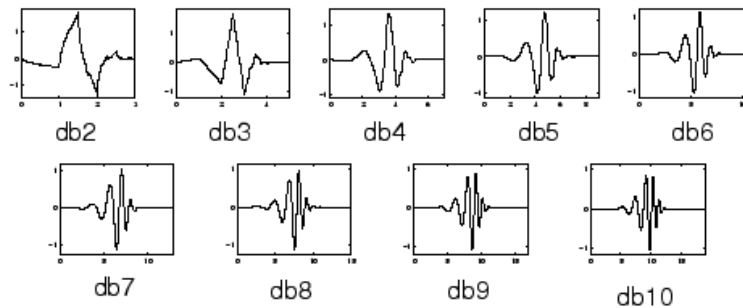


FIGURE 8.11 – Les ondelettes de Daubechies

Nous utiliserons pour notre analyse la transformée en ondelette discrète, avec l'ondelette mère : Daubechies 6, appliquée à une décomposition à 4 niveaux. Ainsi, pour un signal avec une fréquence d'échantillonnage de 1000 Hz, la décomposition de niveau 1 correspond à une bande de fréquences entre 250-500 Hz, le niveau 2 correspond à une bande de fréquences entre 125-250 Hz, le niveau 3 correspond à une bande de fréquences entre 62,5-125 Hz, etc. La FIGURE 8.12 montre la décomposition en ondelettes discrète sur 4 niveaux (l'ondelette de niveau 4 n'est pas représentée sur cette figure), réalisée sur le cas 3 du modèle *in silico*. Le signal représenté sur la FIGURE 8.12. B en haut correspond à la somme des coefficients des ondelettes sur les 4 niveaux. Ce signal sera utilisé par la suite pour le calcul de certains marqueurs.

8.2.3 Présentation des marqueurs choisis pour la caractérisation des micro-potentiels anormaux à la surface

L'analyse physiologique des infarctus et leur impact sur l'activité électrique cardiaque ont été décrits dans la littérature [LANGNER and GESELOWITZ, 1960, Flowers et al., 1969, Goldberger et al., 1981]. Ces études ont montré deux types de phénomènes majeurs.

1. La présence d'une cicatrice, entraîne une propagation électrique chaotique. Cette activité désorganisée crée une fragmentation des signaux et une hausse des potentiels hautes fréquences (bandes de fréquences variables selon les études [Morellato et al., 2018, Goldberger et al., 1981]).
2. La présence d'une cicatrice indique la nécrose de cellules saines dans la zone affectée, et donc l'activation d'une moindre masse musculaire que dans les zones saines. Or le voltage des potentiels est proportionnel à la masse musculaire activée, entraînant ainsi une moindre amplitude des potentiels.

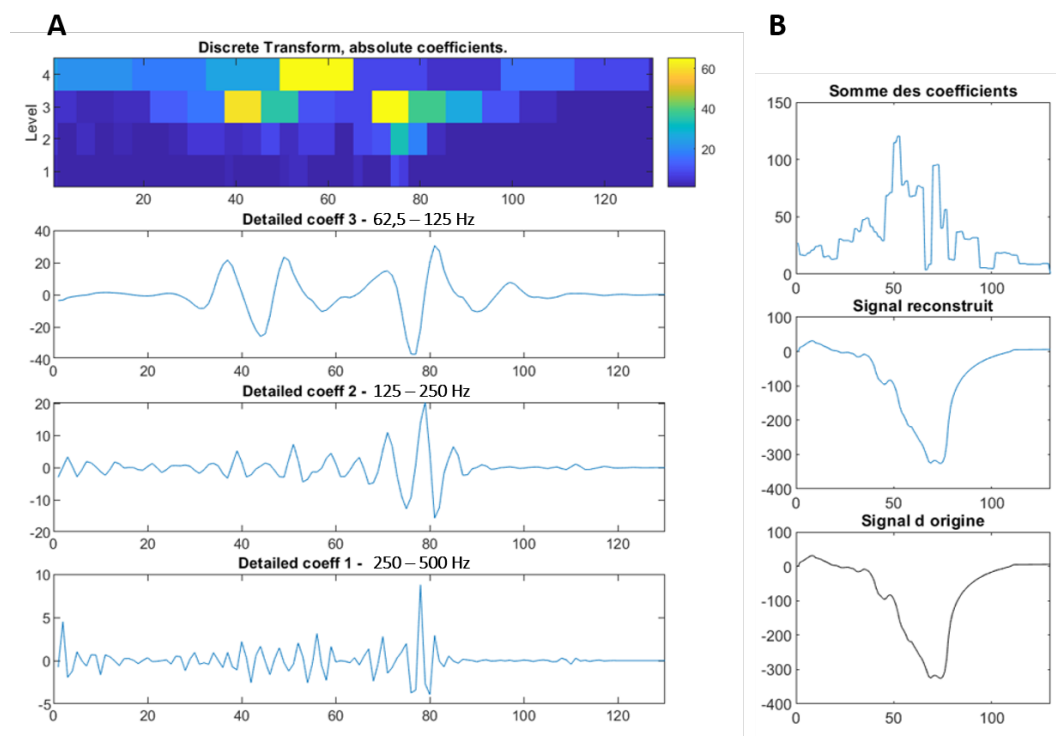


FIGURE 8.12 – Exemple d'une décomposition en ondelettes discrète

Exemple de la décomposition en ondelettes du signal de l'électrode 3 du cas 3. La partie A correspond à la décomposition en ondelettes discrète du signal de l'électrode 3. De haut en bas, sont représentés : le scalogramme, le coefficient de l'ondelette de niveau 3, le coefficient de l'ondelette de niveau 2 et le coefficient de l'ondelette de niveau 1. La partie B présente de haut en bas : le signal $Sigs_{DWT}$ correspondant à la somme des énergies des coefficients de la décomposition en ondelettes discrètes, le signal reconstruit puis le signal d'origine.

Les marqueurs présentés par la suite ont été sélectionnés dans le but d'analyser à la surface ces deux phénomènes.

Voltage du signal moyenné

Le voltage des signaux moyennés de chaque électrode est le premier marqueur étudié. Celui-ci correspond à la différence en amplitude du plus haut pic et du plus bas pic, du complexe QRS. Ce marqueur est directement mesuré sur le battement moyenné d'une électrode.

La durée du QRS filtré entre 40-250 Hz

Ce marqueur vise à étudier la variabilité des durées du QRS filtré mesurées sur les différents signaux de surface. Ce marqueur repose sur la durée entre deux indicateurs : un indicateur de début du QRS et un indicateur de fin du QRS. L'indicateur de début de

QRS ne sera pas variable et sera toujours placé au début du signal. Seul l'indicateur de fin de QRS sera variable. Le module du signal filtré entre 40-250 Hz est calculé afin de pouvoir placer l'indicateur de fin de QRS, suivant la même méthodologie que celle utilisée dans l'examen des PTV pour détecter le début et la fin du QRS. Chaque signal de surface possède alors une durée de QRS filtré entre 40 et 250 Hz, qui lui est propre.

L'indice de fragmentation du signal filtré entre 40-250 Hz

La fragmentation mesurée à partir du module du signal filtré entre 40-250 Hz, est le troisième marqueur analysé. Afin de s'affranchir des erreurs qui pourraient être commises lors du placement de l'indicateur de fin de QRS obtenu précédemment, les indicateurs de début et de fin de QRS ont été choisis manuellement. Ces indicateurs sont les mêmes pour les 8 signaux de surface. L'indice de fragmentation repose sur une technique simple, celle de comptabiliser le nombre de pics dans la fenêtre délimitée par les deux indicateurs.

Les chaînes de maxima locaux sur la TOC

Les zones de transitions abruptes d'un signal, aussi nommées singularités, peuvent être mesurées en utilisant l'analyse des chaînes de maxima [Mallat and Hwang, 1992] mesurée sur la TOC. Cette méthode s'appuie sur l'hypothèse que les singularités sont présentes à chaque niveau de la décomposition en ondelettes continue par redondance fréquentielle.

Les chaînes de maxima sont mesurées à partir des maxima locaux des modules des signaux de détails à chaque niveau FIGURE 8.13. Ces maxima locaux sont directement liés aux gradients du signal et donc aux zones de transitions abruptes. La méthode consiste en partant du maximum du premier niveau de résolution, de remonter aux maxima des niveaux supérieurs. L'ensemble des maxima obtenus à travers l'ensemble des niveaux est appelé chaîne de maxima. L'indice mesuré ici est le nombre de chaînes de maxima détecté pour chaque signal.

Paramètres de formes, skewness et kurtosis, mesurés sur la somme des ondelettes de la TOD et sur chaque ondelette de la TOD

L'asymétrie d'un signal et son étalement peuvent être mesurés à l'aide de deux paramètres de formes appelés, par analogie aux paramètres statistiques, **skewness** et **kurtosis**, présentés FIGURE 8.14. Ils sont directement mesurés sur les coefficients des ondelettes issues des différents 3 premiers niveaux de décompositions, et sur le signal Sig_{SDWT} , correspondant à la somme des coefficients des ondelettes sur les 4 niveaux (ce dernier signal est présenté FIGURE 8.12. B). La différence de "morphologie" observée entre les ondelettes mesurées sur le cas contrôle et sur les cas avec cicatrices, nous a conduit à inclure ces deux

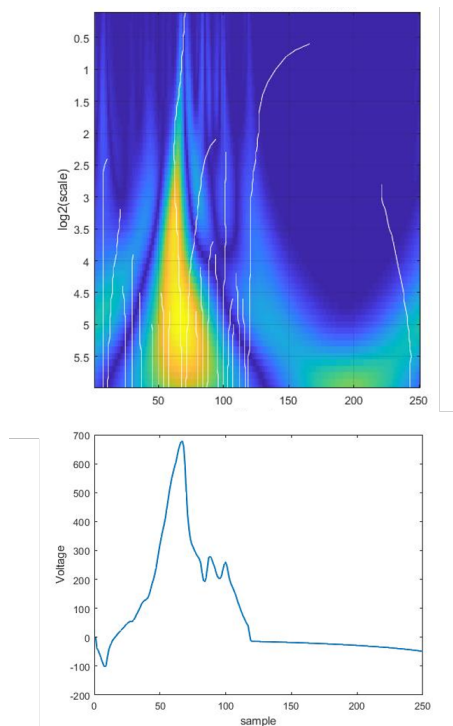


FIGURE 8.13 – **Détection de chaînes de maxima**

Exemple de la détection des chaînes de maxima pour le signal de l'électrode 6 du cas 2. Le panel haut montre la TOC du signal et en blanc les chaînes de maxima détectées. Le panel bas présente le signal associé, ici le signal de l'électrode 6 du cas 2.

paramètres de formes dans cette étude. En effet, la FIGURE 8.15 montre que l'enveloppe de l'ondelette de niveau 2 du cas contrôle est plus étroite que l'enveloppe du cas 2 (avec une cicatrice large), plus aplatie et plus étalée sur la droite. Ces différences dans la forme des ondelettes en termes d'asymétrie et/ou d'aplatissement a conduit à l'utilisation du skewness et du kurtosis.

Le skewness

Le coefficient d'asymétrie de Fisher, également appelé skewness sera utilisé ici, afin de mesurer l'asymétrie de l'ondelette. Il est sans dimension. Lorsque l'étalement tend vers la gauche le coefficient sera négatif, positif si la distribution tend vers la droite et nul si la distribution est symétrique (FIGURE 8.14).

Le kurtosis

Le kurtosis est le paramètre de forme permettant de mesurer l'aplatissement d'un signal. Le kurtosis d'une loi normale est égale à 0 (Fisher). Lorsque la courbe est plus aplatie le kurtosis est négatif et lorsqu'elle est étiré le kurtosis est supérieur à 0 (FIGURE 8.14).

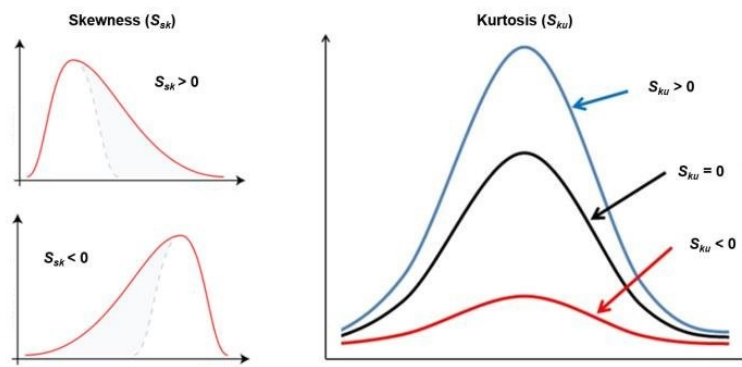


FIGURE 8.14 – Skewness et kurtosis

Le skewness mesure l'étalement d'une distribution. Il est négatif lorsque la distribution tend vers la gauche et positif vers la droite. Le kurtosis mesure l'aplatissement d'une distribution. Il est négatif lorsque la distribution est aplatie et positif lorsqu'elle est étroite.

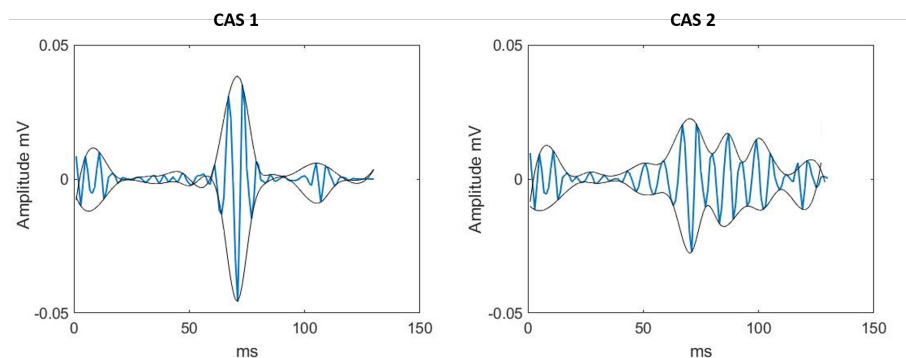


FIGURE 8.15 – Comparaison de la morphologie du coefficient de l'ondelette de niveau 2 entre le cas contrôle et le cas 2, avec cicatrice

Zones d'amplitudes réduites sur les ondelettes de la TOD

En 1987, Shimon Abboud [Abboud et al., 1987] décrit une méthode de détection de zones d'amplitudes réduites dans les hautes fréquences pour les patients présentant des infarctus du myocarde. Cette méthode s'appuie sur les observations, notamment, de Ary L. Goldberger [Goldberger et al., 1981] montrant une diminution en amplitude dans les hautes fréquences des signaux de surface, créé par les cicatrices d'infarctus. Ainsi, Shimon Abboud développa une technique permettant de détecter ces changements en amplitude induits par les ischémies myocardiques.

La méthode de Shimon Abboud consiste à moyenniser les signaux, afin de réduire le niveau de bruit. Le battement moyenné est ensuite filtré entre 150 et 250 Hz afin de pouvoir mieux localiser les zones d'amplitudes réduites. Les enveloppes supérieure et inférieure du signal sont créées afin de détecter les points de maxima locaux et minima locaux. Ainsi, une (ou plusieurs) zone d'amplitude réduite sera détectée si au moins deux maxima locaux

ou deux minima locaux sont présents.

Ce marqueur correspond au nombre de zones d'amplitudes réduites détectées sur les ondelettes discrètes des niveaux de décomposition 1 à 3, (FIGURE 8.16). On nommera ce marqueur "RAZ" (Reduced Amplitude Zone) en référence au marqueur proposé par Shimon Abboud.

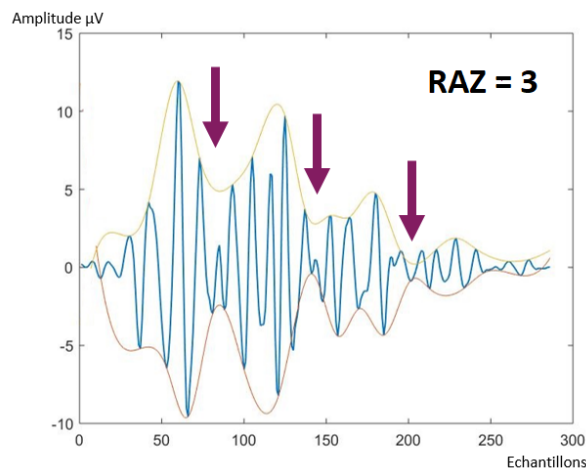


FIGURE 8.16 – Détection de zones d'amplitudes réduites

Minima locaux mesurés sur la somme des ondelettes de la TOD

Les zones d'amplitudes réduites sont également mesurées sur le signal Sig_{SDWT} correspondant à la somme des énergies des coefficients. Comme ce signal est positif le RAZ correspond aux minima locaux uniquement. Ce marqueur sera noté Min_{loc} .

Energie de la somme des ondelettes de la TOD

L'énergie est mesurée sur le signal Sig_{SDWT} normalisée par l'amplitude maximale du signal.

RMS des ondelettes de la TOD

Pour chaque niveau de la TOD, le RMS (root mean square) de la transformée de Fourier des ondelettes des niveaux 1 à 3 est mesuré.

8.2.4 Bilan des marqueurs étudiés

Le tableau, FIGURE 8.17, présente l'ensemble des marqueurs étudiés dans la caractérisation et la détection des substrats structurels arythmogènes.

MARQUEURS	
Voltage	Signal
Durée Fragmentation	Signal filtré entre 40-250Hz
Energie Kurtosis Skewness Min _{loc}	Somme _{TOD} du signal
Chaînes de maxima locaux	TOC du signal
RAZ Kurtosis RMS de la fft	Ondelette 250-500 Hz (Niveau 1)
RAZ Kurtosis RMS de la fft	Ondelette 125-250 Hz (Niveau 2)
RAZ Kurtosis RMS de la fft	Ondelette 62.5-125 Hz (Niveau 3)

FIGURE 8.17 – **Tableau des 17 marqueurs**

Tableau des 17 marqueurs mesurés sur le signal associé, utilisés dans la caractérisation des signaux du modèle in silico

8.3 Présentation et analyse des résultats obtenus

Dans les paragraphes précédents, les marqueurs permettant de caractériser les potentiels anormaux à la surface ont été décrits. Ces marqueurs sont mesurés sur différents types de signaux. Ce paragraphe présente la mesure des marqueurs appliqués aux signaux du modèle in silico. Les résultats analysés dans cette partie étant nombreux, ceux-là seront présentés par catégories :

1. l'impact des cicatrices sur la fragmentation des signaux de surface et sur les hautes fréquences ;
2. l'impact des cicatrices sur le voltage des signaux de surface ;
3. l'impact des cicatrices sur la morphologie du signal de surface.

Un résumé des résultats est proposé à la fin de chacune de ces catégories. Les résultats sont représentés en utilisant la moyenne mesurée sur l'ensemble des 8 électrodes plus ou moins l'écart-type. Les statistiques ont été réalisées en utilisant le test de Kruskal-Wallis non paramétrique, en comparant les cas 2, 3, 4 et 5, avec cicatrices, au cas contrôle 1.

8.3.1 L'impact des cicatrices sur la fragmentation des signaux de surface et sur les hautes fréquences

La première partie de ces résultats consiste à observer l'impact des cicatrices cardiaques sur les signaux à la surface du torse en termes de fragmentation et de haute fréquence. Les marqueurs tels que la fragmentation, les chaînes de maxima locaux et les énergies du QRS, appliqués à différents types de signaux, seront étudiés afin d'analyser cet impact.

Fragmentation du QRS mesuré sur les signaux moyennés et filtrés entre 40 et 250 Hz

La fragmentation est plus importante pour tous les cas avec cicatrice, comme observée sur la figure FIGURE 8.18 A. L'indice de fragmentation semble d'autant plus grand que la cicatrice est grande. Le cas 2 a une cicatrice représentant 24% du cœur et une valeur de fragmentation de 13 ± 2 . Le cas 3 a une cicatrice représentant 14% du cœur et un indice de fragmentation de 12 ± 1 tandis que l'indice de fragmentation est de 12 ± 2 pour le cas 4 et 5 (avec une cicatrice représentant respectivement 8% et 4% du cœur), alors que le cas 1, sans cicatrice, a un indice de fragmentation égale à 8 ± 2 .

L'analyse de l'indice de fragmentation électrode par électrode FIGURE 8.18 B, montre que la fragmentation est plus élevée pour les électrodes 5 et 6 du cas 2, avec un indice de fragmentation respectivement égale à 15 et 16. Le cas 3 a un indice de fragmentation plus élevée pour les électrodes 3 et 6, égal à 13. Pour les cas 4 et 5, la fragmentation est plus élevée au niveau de l'électrode 4 avec un indice de fragmentation égal à 13. Par conséquent, les électrodes présentant la fragmentation la plus élevée dans chacun de ces cas, ne sont pas les électrodes les plus proches des cicatrices.

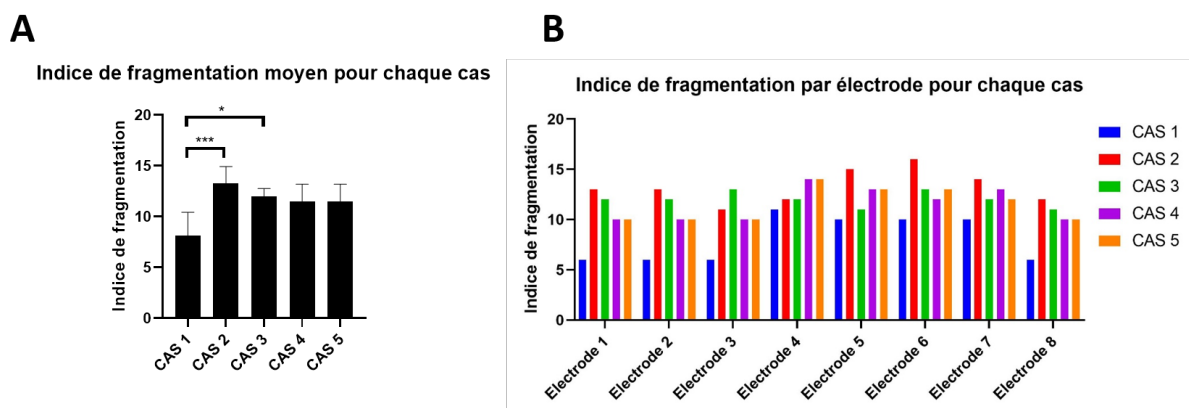


FIGURE 8.18 – Analyse de la fragmentation des électrodes pour chaque cas
La figure A montre la fragmentation moyenne pour chaque cas. La figure B montre la fragmentation pour chaque électrode pour chaque cas.

Chaînes de maxima locaux mesuré sur la TOC

Le nombre de chaînes de maxima (FIGURE 8.19 .A), associé aux transitions abruptes des signaux, est plus élevé pour les cas avec cicatrice. Alors que le cas 1 possède 11 ± 1 chaînes de maxima détectées, le cas 2 en possède 19 ± 2 , 16 ± 2 pour le cas 3, 15 ± 1 pour le cas 4 et 14 ± 2 pour le cas 5.

Energie de la somme des ondelettes de la TOD

L'énergie (FIGURE 8.19 .B) est plus faible pour le cas 3 et le cas 2, respectivement égale à $3,3 \pm 2,8\mu V$ et $6,4 \pm 4,8\mu V$, contrairement aux cas 1, 4 et 5 qui ont des valeurs d'énergie très proches de l'ordre de $8,1 \pm 5,3\mu V$.

RMS de l'ondelette 250-500 Hz (niveau 1)

Le RMS (FIGURE 8.19 .C) est plus petit dans le cas 2 ($0,1 \pm 0\mu V$) et plus grand pour le cas 4 ($0,2 \pm 0\mu V$), comparés au cas 1 ($0,2 \pm 0\mu V$).

RMS de l'ondelette 125-250 Hz (niveau 2) et de l'ondelette 62,5-125 Hz (niveau 3)

Les RMS des ondelettes de niveau 2 et 3, suivent une tendance opposée à l'ondelette précédente (FIGURE 8.19 .C). Cette fois, le RMS est plus grand dans les cas 2 et 3 comparés aux cas 1, 4 et 5.

Le RMS de l'ondelette 125-250 Hz vaut, pour le cas 2, $RMS = 0,3 \pm 0\mu V$ et pour le cas 3, $RMS = 0,2 \pm 0\mu V$ alors que le cas 1 est égale à $RMS = 0,2 \pm 0\mu V$.

Le RMS de l'ondelette 62,5-125 Hz vaut, pour le cas 2, $RMS = 0,3 \pm 0\mu V$ et pour le cas 3, $RMS = 0,3 \pm 0,1\mu V$ alors que le cas 1 est égale à $RMS = 0,3 \pm 0,2\mu V$.

Bilan : impact des cicatrices sur la fragmentation des signaux de surface et sur les hautes fréquences

Les marqueurs que sont la fragmentation, les chaînes de maxima, les RMS et l'énergie, montrent tous une corrélation directe avec la présence et la taille de la cicatrice. La fragmentation, les chaînes de maxima, les RMS des ondelettes des niveaux 2 (125-250 Hz) et 3 (62,5-125 Hz) augmentent en fonction de la taille de la cicatrice. Au contraire, l'énergie de la somme des ondelettes et le RMS de l'ondelette de niveau 1 (250-500 Hz), sont d'autant plus faibles que la cicatrice est grande. En revanche, les signaux présentant une fragmentation plus importante ne semblent pas corrélés à la localisation de la cicatrice.

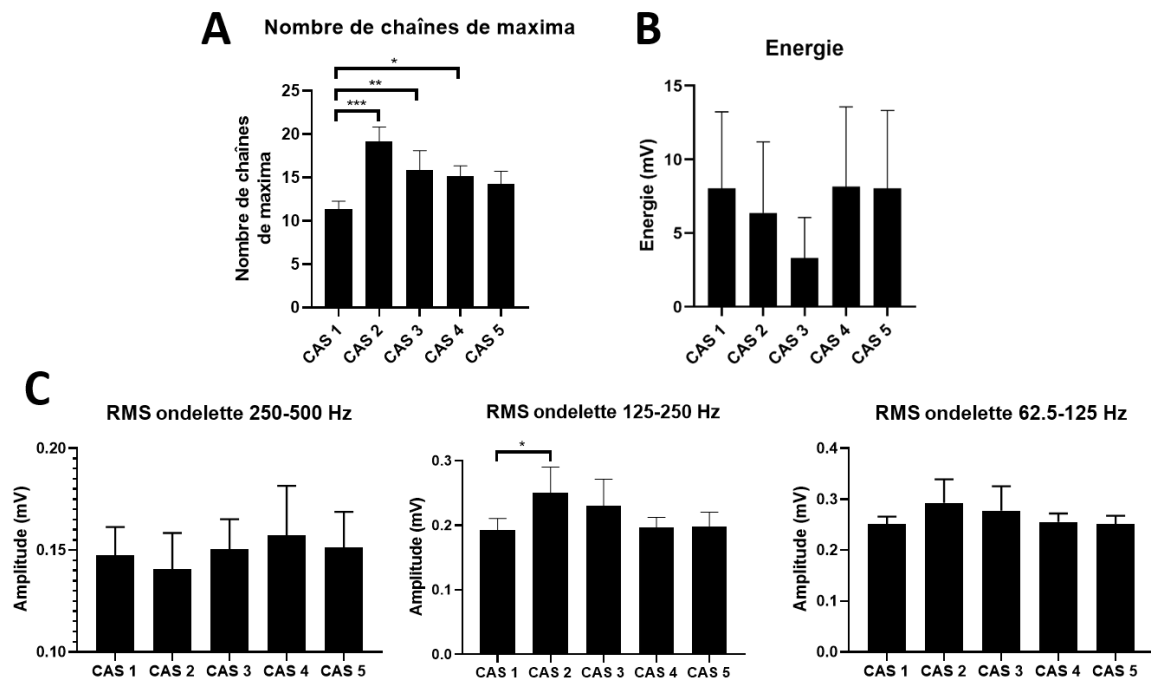


FIGURE 8.19 –

Analyse des marqueurs associés à la fragmentation et au contenu haute fréquence des signaux. A. Nombre de chaînes de maxima détectés pour chaque cas, $p < 0,05$. B. Energie mesurée sur la somme des ondelettes des 3 niveaux pour chaque cas. C. RMS mesuré sur l'ondelette de gauche à droite, de niveau 1, 2 et 3 pour chaque cas. $p < 0,05$

8.3.2 L'impact des cicatrices sur le voltage des signaux de surface

L'impact des cicatrices cardiaques sur l'amplitude des signaux à la surface du torse est analysé ici. Les marqueurs tels que la voltage et le RAZ seront étudiés afin d'analyser les changements en amplitude, induits par les cicatrices.

Voltage mesuré sur les signaux unipolaires

Le graphe FIGURE 8.20 A, montre un voltage plus bas pour les cas 2 et 3 (respectivement $0,5 \pm 0,3 \mu V$ et $0,5 \pm 0,3 \mu V$) possédant les cicatrices les plus importantes (cicatrice représentant 21% et 14% du cœur). En revanche pour les cas 4 et 5, aucune modification du voltage n'est observée par rapport au cas contrôle 1 ($0,6 \pm 0,4 \mu V$) sans cicatrice.

L'observation du voltage pour chaque électrode montre un voltage plus important pour les électrodes 5 et 6 pour tous les cas (FIGURE 8.20 B). Par ailleurs, les voltages des signaux des électrodes 5 et 6, sont plus bas pour les cas 2 et 3 (respectivement 0,9 et 1 μV) avec de larges cicatrices comparés aux autres cas (1,2 μV). Ces électrodes ne sont pas les électrodes les plus proches des cicatrices pour ces deux cas. Il n'existe donc pas de relation entre, un bas voltage et la localisation des cicatrices.

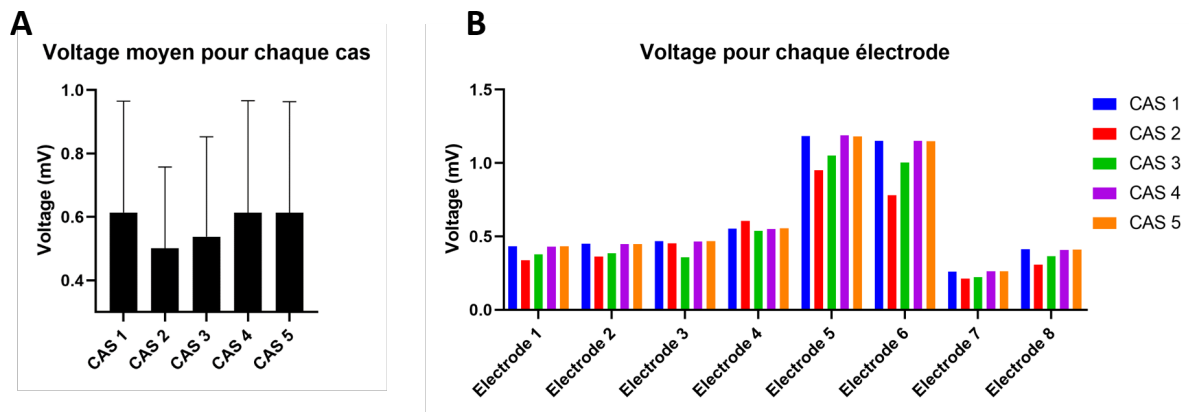


FIGURE 8.20 – Analyse du voltage des électrodes pour chaque cas

La figure A représente la moyenne du voltage mesuré sur les 8 électrodes pour chaque cas. La figure B montre le voltage de chaque électrode pour chacun des cas.

Minima locaux mesurés sur le signal correspondant à la somme des ondelettes de la TOD

Le nombre d'amplitudes réduites des signaux, est plus élevé pour le cas 3, $Min_{loc} = 3 \pm 1$. Pour les autres cas, le nombre de RAZ est plus faible que le cas 1 possédant un $Min_{loc} = 2 \pm 1$ (FIGURE 8.21 .A).

RAZ de l'ondelette 250-500 Hz (niveau 1) Le nombre de RAZ est plus faible pour les cas 2, RAZ = 2 ± 1 et 3, RAZ = 2 ± 0 comparés au cas 1, RAZ = 2 ± 1 . Les cas 4 et 5 ont également un RAZ plus faible que le cas 1 (FIGURE 8.21 .B).

RAZ de l'ondelette 125-250 Hz (niveau 2)

Le nombre de RAZ (FIGURE 8.21 .B) est plus élevé pour les cas 4 et 5 (2 ± 1 et 2 ± 1) que pour les cas 1 (1 ± 1) et 2 (1 ± 1), et encore plus faible pour le cas 3 (1 ± 1).

RAZ de l'ondelette 62,5-125 Hz (niveau 3)

Le nombre de RAZ (FIGURE 8.21 .B) contrairement aux ondelettes précédentes est plus élevé pour les cas 2 et 3 (RAZ = 0, 3 ± 1) que pour les cas 1, 4 et 5 (RAZ = 0, 1 ± 0 , 4).

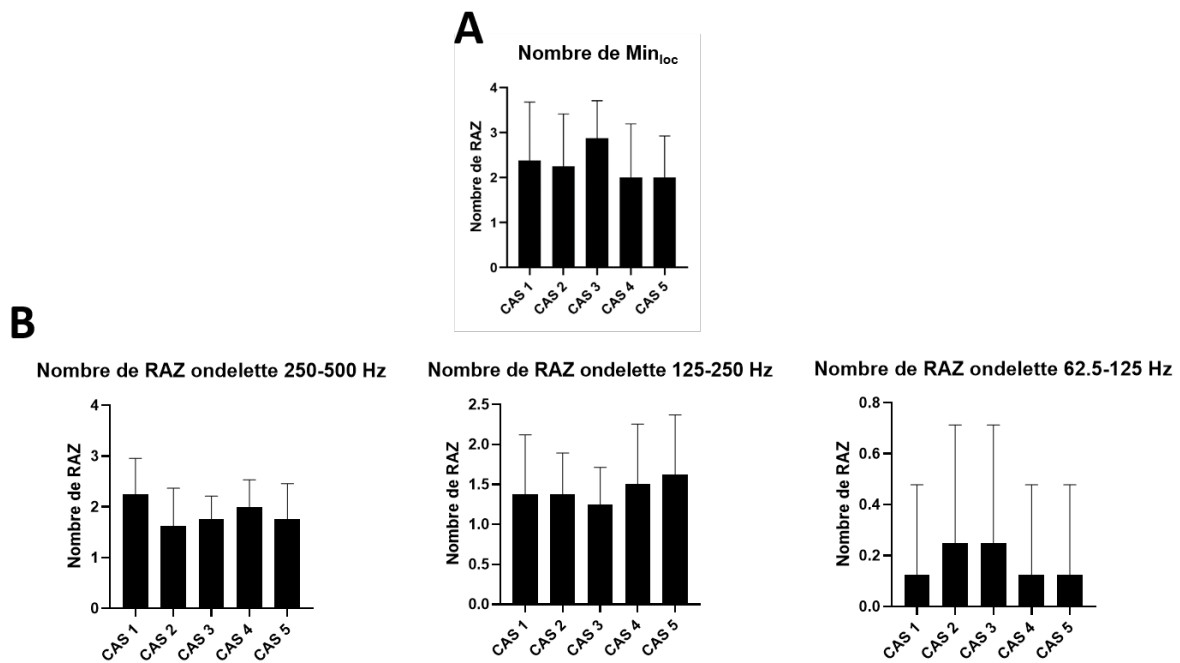


FIGURE 8.21 – Analyse des marqueurs associés à l'amplitude des signaux de surface
 A. Nombre de Min_{loc} mesuré sur la somme des ondelettes des 3 niveaux pour chaque cas. B.
 RAZ mesuré sur l'ondelette de gauche à droite, de niveau 1, 2 et 3 pour chaque cas.

Bilan : impact des cicatrices sur le voltage des signaux de surface

Le voltage et le nombre de RAZ de l'ondelette de niveau 1 (250-500 Hz) et 3 (62,5-125 Hz), sont corrélés à la présence et à la taille de la cicatrice. Le voltage et le nombre de RAZ de l'ondelette de niveau 1 sont d'autant plus faibles que la taille de la cicatrice est grande tandis que le nombre de RAZ mesuré sur l'ondelette de niveau 3, lui, augmente avec la taille de la cicatrice. En revanche, aucune corrélation entre le Min_{loc} mesuré sur la somme des ondelettes de la TOD, le RAZ de l'ondelette de niveau 2 (125-250 Hz) et la présence d'une cicatrice, n'est observée. De plus, sur les 8 signaux, ceux présentant une amplitude faible, ne sont pas ceux mesurés à proximité de la région anormale.

8.3.3 L'impact des cicatrices sur la morphologie du signal de surface

Les cicatrices cardiaques altèrent la propagation électrique et peuvent induire des changements morphologiques des signaux de surface. Les marqueurs tels que la durée du QRS filtré, le skewness et le kurtosis, appliqués à différents types de signaux, seront étudiés afin d'analyser l'impact des cicatrices sur la "forme" des signaux de surface.

Durée du QRS mesuré sur les signaux unipolaires filtrés entre 40 et 250 Hz

La durée du QRS (FIGURE 8.22 .A) est plus élevée pour les cas 2 et 3 avec une durée de 119 ms et 114 ms respectivement contre 109 ms pour les cas 1, 4 et 5.

Kurtosis et Skewness de la somme des ondelettes de la TOD

Le kurtosis (FIGURE 8.22 .B) et le skewness sont plus élevés pour les cas 2 et 3. En effet les résultats obtenus sont : kurtosis = 3 ± 1 et skewness = 1 ± 0 pour le cas 2 et kurtosis = 4 ± 1 et skewness = 1 ± 0 pour le cas 3. Le cas 1 possède une valeur de kurtosis de 3 ± 0 et de skewness de 1 ± 0 .

Kurtosis de l'ondelette 250-500 Hz (niveau 1)

Le kurtosis (FIGURE 8.22 .C) est plus grand pour le cas 2 avec une valeur de 34 ± 11 , l'ondelette est plus étirée et fine, contre une valeur entre 25 et 28 pour les autres cas.

Kurtosis de l'ondelette 125-250 Hz (niveau 2)

Comparé à l'ondelette précédente (250-500Hz), le kurtosis est ici plus faible, plus aplati, pour les cas 2 et 3 (respectivement 9 ± 4 et 10 ± 5) par rapport aux trois autres cas avec un kurtosis entre 14 et 15 (FIGURE 8.22 .C).

Kurtosis de l'ondelette 62.5-125 Hz (niveau 3)

De même que pour l'ondelette précédente (FIGURE 8.22 .C), le signal de l'ondelette 62,5-125 Hz est plus aplati pour les cas 2 (kurtosis = 7 ± 3) et 3 (kurtosis = 6 ± 3) par rapport aux autres cas (kurtosis = 8 ± 1).

Bilan : impact des cicatrices sur la morphologie du signal de surface

La durée de QRS et les kurtosis des ondelettes de niveaux 2 (125-250 Hz) et 3 (62,5-125 Hz) sont corrélés avec la présence et la taille de la cicatrice. Les kurtosis des ondelettes de niveaux 2 et 3 diminuent tandis que la durée du QRS filtré augmente avec la taille de la cicatrice. On notera également que les valeurs du skewness et du kurtosis sont corrélées.

8.4 Discussion

Ces résultats montrent que les marqueurs sélectionnés afin de caractériser les cicatrices du modèle in silico sont performants, puisqu'une corrélation est observée entre les marqueurs, la présence d'une cicatrice cardiaque et à sa taille. Les marqueurs de fragmentation et les chaînes de maxima sont très discriminants dans les cas avec de larges

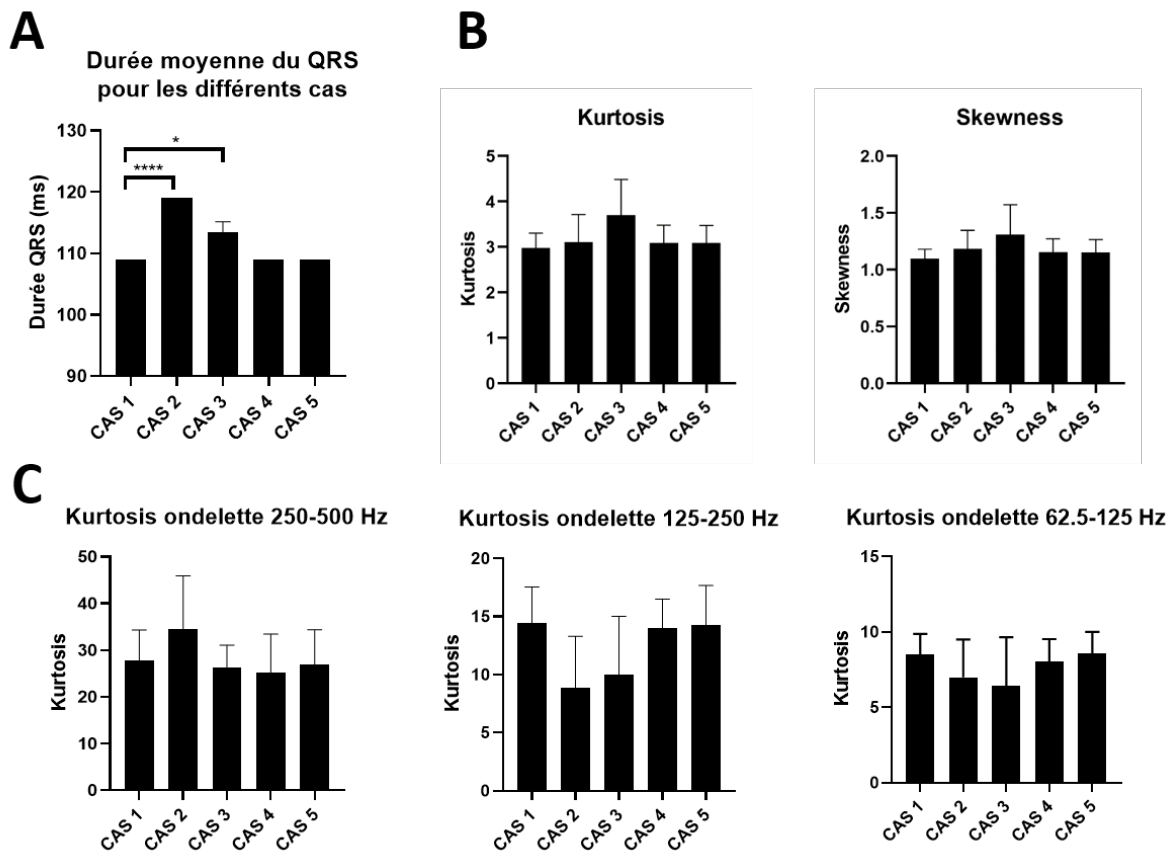


FIGURE 8.22 – Analyse des marqueurs associés à la forme des signaux de surface
 A. Durée du QRS filtré moyen pour chaque cas. B. Kurtosis et skewness moyens mesurés sur la somme des ondelettes des 3 niveaux pour chaque cas. C. Kurtosis moyens mesurés sur l'ondelette de gauche à droite, de niveau 1, 2 et 3 pour chaque cas.

cicatrices. La durée du QRS filtré, le voltage et le RMS mesuré sur les ondelettes sont moins discriminants que les marqueurs précédents, mais permettent eux aussi de caractériser les cas avec de larges cicatrices. Les petites cicatrices sont en revanche plus difficiles à discriminer à la surface. Par exemple, les amplitudes ne diffèrent pas entre le cas contrôle et les cas avec des cicatrices plus petites (représentant 8% et 4% de la surface du cœur). Le RAZ est un marqueur moins intuitif et permet de discriminer les cas avec cicatrices que sur certaines bandes de fréquences. En revanche, ces marqueurs ne permettent pas de

localiser les cicatrices. L'analyse des électrodes une à une, ne montre pas une différence significative pour les électrodes proches de la cicatrice. D'autres simulations doivent être

réalisées afin d'analyser les résultats selon différents sites de pacing et observer leur impact sur les différents marqueurs.

8.5 Conclusion

Les résultats de cette étude montrent que les marqueurs sont pertinents afin de caractériser et détecter les zones anormales présentes sur le myocarde. En effet, les chaînes de maxima, la durée du QRS, le voltage ainsi que la fragmentation semblent corrélés avec la taille des cicatrices. Les performances de ces marqueurs à évaluer l'étendue des cicatrices sont encourageantes mais restent à valider sur les données cliniques. La localisation des cicatrices semble être plus difficile à déterminer.

Conclusion : partie 3

Cette partie, dont l'objet était la détection des micro-potentiels à la surface du torse, a montré que ces micro-potentiels pouvaient être mis en valeur en utilisant des marqueurs électriques et des techniques de filtrages adéquates.

Un modèle *in silico* de cicatrices cardiaques de tailles variables, a ainsi été développé afin de comprendre et caractériser la propagation électrique des micro-potentiels issus de ces cicatrices, à la surface du torse. Un ensemble de marqueurs électriques a été sélectionné permettant de décrire les potentiels anormaux à la surface, en termes d'amplitude, de morphologie et de fragmentation. Grâce aux marqueurs sélectionnés, la distinction entre un modèle avec cicatrice et un modèle sans cicatrice est possible, particulièrement, lorsque la taille de la cicatrice est large. En effet, les marqueurs tels que, les chaînes de maxima, la durée du QRS, le voltage ainsi que la fragmentation semblent corrélés avec la présence et la taille des cicatrices. La localisation des cicatrices semble être plus difficile à déterminer. Les performances de ces marqueurs à caractériser et évaluer l'étendue des cicatrices sont encourageantes mais restent à valider sur les données cliniques. La partie suivante décrira nos premiers résultats obtenus à partir des données cliniques, qui sont la principale motivation de ce travail.

Quatrième partie

ETUDE DES DONNEES CLINIQUES : UTILISATION DE DESCRIPTEURS ELECTRIQUES DANS LA CONSTRUCTION D'UN SCORE DE RISQUE

Introduction : partie 4

La partie précédente a permis la mise en place de marqueurs électriques, caractérisant les potentiels anormaux issus de substrats structurels arythmogènes, à partir d'un modèle *in silico*.

L'objectif de cette partie est de construire un score de risque permettant de classer les patients selon deux groupes : patients pathologiques VS patients contrôles, pour la pathologie considérée. Quatre groupes de pathologies associées à des substrats structurels anormaux sont étudiés : 1. la DAVD, 2. les cardiomyopathies (CM), 3. le syndrome de Brugada (BrS) et 4. la FVI micro-structurale. Egalement, un groupe de patients contrôles, est étudié. Ce groupe contrôle constituera, le groupe de référence, auquel sera comparé chaque patient pathologique. Ces populations de patients sont présentées dans le chapitre 9. Dans le chapitre 10, la méthode de conception du score de risque est présentée. Cette méthode peut être découpée en deux parties :

1. la construction de cartes de caractérisation électrique, créées à partir de 1680 descripteurs, spécifiques à chaque patient et à chaque population,
2. l'utilisation de cartes de caractérisation électrique réduites dans la construction du score de risque.

Les chapitres suivants (11 à 14) présentent les résultats des performances de cette méthode, à classer les patients selon deux groupes : patients pathologiques VS patients contrôles. D'abord, les résultats obtenus pour les populations de DAVD et de CM, sont exposés. Ces pathologies dont le substrat structurel est facilement identifiable grâce aux techniques d'imagerie structurelles, sont analysées afin de valider les performances de cette méthode. Puis l'étude de patients atteints du BrS permet de tester la capacité des descripteurs à détecter des substrats structurels plus localisés, près du RVOT pour le BrS. La dernière catégorie de patients, les patients avec des FVI micro-structurelles, constitue la population cible. Les patients inclus dans cette catégorie possèdent des substrats micro-structurels arythmogènes, invisibles par les examens cliniques non-invasifs réalisés. Ainsi, les performances des descripteurs à détecter des substrats micro-structurels sont évaluées.

Chapitre 9

Matériel

Sommaire

9.1	Introduction	170
9.2	Matériel et base de données : les données cliniques	170
9.2.1	Population contrôle	171
9.2.2	Population de patients avec DAVD	171
9.2.3	Population de patients avec cardiomyopathies	171
9.2.4	Population de patients avec le syndrome de Brugada	173
9.2.5	Population de patients avec FVI	174
9.3	Comparaison statistique des populations cliniques	174
9.4	Conclusion	175

9.1 Introduction

Ce chapitre présente 5 populations cliniques, une population contrôle, et 4 populations pathologiques, analysées dans cette étude. Les 4 populations pathologiques étudiées sont : les patients avec dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD), les patients avec cardiomyopathies (CM), les patients atteints du syndrome de Brugada (BrS) et les patients avec fibrillation ventriculaire idiopathique (FVI) micro-structurale. Ces quatre pathologies ont été choisies, car elles ont pour point commun de posséder un substrat structurel arythmogène. Tous les patients ont donné leur consentement pour l'enregistrement de leurs signaux cardiaques à la surface du torse. Pour chacun de ces patients, la détection des PTVs a été testée par la méthode de Simson à travers deux systèmes de mesures. Les résultats de cette étude sont présentés en annexe A.

9.2 Matériel et base de données : les données cliniques

Quatre pathologies présentant des anomalies structurelles ont été investiguées dans cette étude :

1. **La dysplasie arythmogène du ventricule droit (DAVD)**, présentée dans le paragraphe 3.1.2, est une maladie du muscle cardiaque touchant principalement le ventricule droit ;
2. **Les cardiomyopathies** sont des maladies affectant le muscle cardiaque. Deux types de CM composent cette population, les CM ischémiques (CMI) détaillées dans le paragraphe 3.1.1, et les CM non ischémiques, ici, des CM dilatées (CMD), présentées dans le paragraphe 3.1.2 ;
3. **Le syndrome de Brugada (BrS)** est une maladie génétique (3.1.3). Des substrats structurels anormaux sont présents chez ces patients sur la partie antérieure du ventricule droit et du RVOT ;
4. **La fibrillation ventriculaire idiopathique (FVI)** est détaillée dans le paragraphe 3.2.2. Les patients ont été diagnostiqués avec une FVI, lorsqu'une FV a été documentée et après des examens conventionnels négatifs ; tels que, les tests pharmacologiques (isuprel, ajmaline, adrénaline), les tests biologiques, l'imagerie médicale (IRM, CT scan, coronarographie, échographie) et les épreuves d'efforts ; en l'absence de consommation de toxiques. Cependant, des substrats anormaux micro-structuraux, ont pu être identifiés lors d'une exploration invasive endocardique et épicaudique, à haute densité, par cathéter.

Le choix de traiter dans un premier temps, les pathologies qui sont bien caractérisées d'un point de vue physiologique, comme les DAVD et les CM a été fait, afin de valider les méthodes qui seront développées par la suite. Puis l'étude de patients atteints du BrS permettra de tester la performance de notre méthode à détecter des substrats structurels plus localisés, près du RVOT pour le BrS. La dernière population clinique analysée : les patients avec des FVI micro-structurelles, constituent la population cible de ce travail.

Enfin, la constitution d'**une population contrôle** est essentielle dans ce travail afin d'évaluer la signature électrique des patients pathologiques. Vingt-sept patients sans pathologies structurelles, ont été sélectionnés afin de constituer le groupe de patients contrôles.

9.2.1 Population contrôle

La base de patients contrôles est constituée de 27 patients, 15 femmes et 12 hommes, considérés comme structurellement sains. Les patients sont âgés de 31 ± 9 ans (FIGURE 9.1). Le patient #CONT_16 présente un bloc de branche droit¹ associé à un trouble de la conduction. La taille et le poids ont pu être renseignés pour 18 patients seulement. On pourra noter que, 6 patients (#CONT_8, #CONT_9, #CONT_10, #CONT_12, #CONT_13 et #CONT_24) ont une tachycardie par réentrée nodale, appelée aussi maladie de Bouveret. Il s'agit d'une anomalie fonctionnelle, localisée au niveau du noeud auriculoventriculaire, non associée à une anomalie structurelle, qui est la cible de cette étude. Egalement, le patient #CONT_14 est affecté d'une voie accessoire pouvant provoquer des réentrées, comme pour la maladie de bouveret, mais ne présente pas de substrat structurel.

9.2.2 Population de patients avec DAVD

La base de données des patients avec des DAVD présentée par le tableau FIGURE 9.2 est constituée de 16 patients, 15 hommes et 1 femme. Cette population est âgée de 45 ± 16 ans. Tous ces patients ont été diagnostiqués positifs à une DAVD, après des examens par imagerie et/ou par des tests génétiques.

9.2.3 Population de patients avec cardiomyopathies

La base de données des patients avec CM, présentée par le tableau FIGURE 9.3, est constituée de 32 patients, 30 hommes et 2 femmes. Cette population est âgée de 60 ± 13

1. Un bloc de branche est un trouble de la conduction cardiaque dont le blocage est situé sur une des branches (droite et/ou gauche) du faisceau de His.

PATIENTS	SEXE	AGE	TAILLE (cm)	POIDS (kg)	IMC	PATHOLOGIE ET TROUBLE DE LA CONDUCTION NON STRUCTUREL
CT_1	F	27	167	55	19,7	
CT_2	F	31	180	72	22,2	
CT_3	M	23	ND	ND	ND	
CT_4	F	23	158	55	22,0	
CT_5	F	22	166	52	18,9	
CT_6	M	46	178	79	24,9	
CT_7	F	29	ND	ND	ND	
CT_8	M	46	180	103	31,8	BOUVERET
CT_9	F	20	176	55	17,8	BOUVERET
CT_10	M	30	180	70	21,6	BOUVERET
CT_11	M	31	173	70	23,4	
CT_12	M	45	192	119	32,3	BOUVERET
CT_13	F	18	164	52	19,3	BOUVERET
CT_14	F	50	163	75	28,2	VA
CT_15	M	ND	185	75	21,9	
CT_16	M	ND	ND	ND	ND	BBD
CT_17	F	ND	ND	ND	ND	
CT_18	M	29	171	70	23,9	
CT_19	M	27	175	75	24,5	
CT_20	F	ND	ND	ND	ND	
CT_21	F	ND	ND	ND	ND	
CT_22	F	ND	ND	ND	ND	
CT_23	M	27	173	72	24,1	
CT_24	F	34	167	63	22,6	BOUVERET
CT_25	F	ND	ND	ND	ND	
CT_26	F	ND	ND	ND	ND	
CT_27	M	ND	172	80	27,0	

FIGURE 9.1 – Base de données des patients contrôles.

F : Féminin, M : Masculin, VA : Voie accessoire, BBD : Bloc de branche droit, IMC : Indice de masse corporelle, ND : Non disponible.

PATIENTS	SEXE	AGE	TAILLE (cm)	POIDS (kg)	IMC
DAVD_1	M	53	ND	ND	ND
DAVD_2	M	58	175	101	33,0
DAVD_3	M	32	176	70	22,6
DAVD_4	M	65	181	73	22,3
DAVD_5	M	48	185	75	21,9
DAVD_6	M	37	172	74	25,0
DAVD_7	M	29	188	85	24,0
DAVD_8	M	30	174	61	20,1
DAVD_9	M	37	181	68	20,8
DAVD_10	M	19	180	63	19,4
DAVD_11	M	57	180	82	25,3
DAVD_12	F	72	156	52	21,4
DAVD_13	M	56	164	74	27,5
DAVD_14	M	64	178	80	25,2
DAVD_15	M	34	172	82	27,7
DAVD_16	M	33	173	70	23,4

FIGURE 9.2 – Base de données des patients avec DAVD.

F : Féminin, M : Masculin, IMC : Indice de masse corporelle, ND : Non disponible.

ans. Tous ces patients ont eu des événements rythmiques de TV et/ou FV. Deux types de CM peuvent être distingués, les CMI (14 patients sur 32) et les CMD (18 patients sur

32). Deux patients #*CM_6* et #*CM_13* ont un bloc de branche gauche (BBG) et deux patients #*CM_11* et #*CM_31* ont des ESV.

Patient	Sexe	Age	Taille (cm)	Poids (kg)	IMC	PATHOLOGIE
CM_1	F	51	163	102	38,4	CMD
CM_2	M	38	186	135	39,0	CMD
CM_3	M	37	180	70	21,6	CMD
CM_4	M	70	168	69	24,4	CMI
CM_5	M	57	175	84	27,4	CMD
CM_6	M	50	ND	ND	ND	CMD avec BBG
CM_7	M	66	183	83	24,8	CMI
CM_8	F	65	163	70	26,3	CMD
CM_9	M	80	170	71	24,6	CMI
CM_10	M	56	177	92	29,4	CMI
CM_11	M	50	171	76	26,0	CMD avec ESV
CM_12	M	60	ND	92	ND	CMI
CM_13	M	61	182	99	29,9	CMI avec BBG
CM_14	M	74	175	71	23,2	CMI
CM_15	M	65	187	105	30,0	CMD
CM_16	M	32	186	90	26,0	CMD
CM_17	M	68	172	71	24,0	CMI
CM_18	M	59	180	104	32,1	CMD
CM_19	M	66	176	68	22,0	CMI
CM_20	M	67	170	91	31,5	CMD
CM_21	M	47	178	90	28,4	CMD
CM_22	M	71	187	100	28,6	CMD
CM_23	M	79	174	80	26,4	CMI
CM_24	M	79	158	90	36,1	CMI
CM_25	M	55	180	92	28,4	CMI
CM_26	M	60	176	74	23,9	CMD
CM_27	M	58	176	84	27,1	CMD
CM_28	M	71	164	78	29,0	CMI
CM_29	M	74	165	78	28,7	CMD
CM_30	M	62	188	102	28,9	CMI
CM_31	M	74	171	88	30,1	CMD avec ESV
CM_32	M	38	200	110	27,5	CMD

FIGURE 9.3 – Base de données des patients avec CM.

F : Féminin, M : Masculin, IMC : Indice de masse corporelle, ND : Non disponible, CMD : Cardiomyopathie dilatée, CMI : Cardiomyopathie ischémique.

9.2.4 Population de patients avec le syndrome de Brugada

La base de données des patients avec le syndrome de Brugada présentée par le tableau FIGURE 9.4 est constituée de 21 patients, 16 hommes et 5 femmes. Cette population est âgée de 51 ± 12 ans. Des épisodes de FV pouvaient être déclenchés chez 6 patients (#*BrS_1*, #*BrS_4*, #*BrS_7*, #*BrS_11*, #*BrS_15* et #*BrS_16*). Le diagnostic du syndrome de Brugada a été fait après analyse des ECG et/ou de tests à l'ajmaline. Treize patients ont un type 1 et/ou 2 spontané et 7 patients ont un type 1 ou 2 induit par l'ajmaline. Le patient #*BrS_1* possède un Brugada de type 1 et 2 intermittents, spontanés.

PATIENTS	SEXE	AGE	TAILLE (cm)	POIDS (kg)	IMC	TYPE	ARYTHMIE
BrS_1	M	52	175	55	18,0	Type 1 et 2 spontané	FV
BrS_2	M	56	174	73	24,1	Type 1 spontané	/
BrS_3	M	64	183	83	24,8	Type 1 induit	/
BrS_4	F	52	175	84	27,4	Type 1 induit	FV
BrS_5	F	53	168	79	28,0	Type 2 induit	/
BrS_6	M	56	170	65	22,5	Type 2 spontané	/
BrS_7	M	59	184	88	26,0	Type 1 spontané	FV
BrS_8	F	62	160	ND	ND	Type 1 spontané	/
BrS_9	M	48	174	73	24,1	Type 1 spontané	/
BrS_10	M	38	180	76	23,5	Type 1 spontané	/
BrS_11	M	33	174	82	27,1	Type 1 induit	FV
BrS_12	M	53	178	90	28,4	Type 1 induit	/
BrS_13	F	32	161	48	18,5	Type 1 spontané	/
BrS_14	M	52	169	54	18,9	Type 2 spontané	/
BrS_15	M	47	172	78	26,4	Type 1 spontané	FV
BrS_16	M	64	160	105	41,0	Type 1 spontané	FV
BrS_17	M	47	174	75	24,8	Type 2 spontané	/
BrS_18	M	68	174	78	25,8	ND	/
BrS_19	F	62	158	54	21,6	Type 1 spontané	/
BrS_20	M	47	183	86	25,7	Type 1 induit	/
BrS_21	M	22	182	95	28,7	Type 1 induit	/

FIGURE 9.4 – **Base de données des patients atteints du syndrome de Brugada**
F : Féminin, M : Masculin, IMC : Indice de masse corporelle, ND : Non disponible, FV :
Fibrillation ventriculaire.

9.2.5 Population de patients avec FVI

La base de données des patients avec des épisodes de FVI présentée par le tableau FIGURE 9.5 est constituée de 32 patients. Cette population est composée de 8 femmes et 24 hommes âgés de 44 ± 16 ans. 26 patients possèdent des anomalies micro-structurales, qui motivent ce travail, détectées après avoir réalisé des examens d'imagerie et/ou des explorations électrophysiologiques. Six autres patients (*#FVI_9*, *#FVI_12*, *#FVI_14*, *#FVI_16*, *#FVI_25* et *#FVI_28*) présentent une anomalie électrique isolée du réseau de Purkinje 3.2.2. Ce substrat est d'origine fonctionnelle, et non associé à l'anomalie micro-structurale qui nous intéresse de détecter. Ces patients sont labellisés comme des patients "contrôles" et seront analysés séparément des patients avec FVI micro-structurales. Un seul patient (*#FVI_29*) n'a pas eu d'exploration électrophysiologique, mais tous les autres examens cliniques n'ont pas montré de pathologie sous-jacente.

9.3 Comparaison statistique des populations cliniques

Le tableau présenté FIGURE 9.6 montre la comparaison des paramètres cliniques : âge, sexe, poids, taille et IMC entre les différents groupes de patients. La distribution de chaque paramètre pour chaque groupe est comparée à la distribution de la population contrôle par un test ANOVA. Une différence significative de l'âge des 4 populations pathologiques avec l'âge de la population contrôle peut être observée. L'âge moyen de la population

PATIENTS	SEXE	AGE	TAILLE (cm)	POIDS (kg)	IMC	SUBSTRAT
FVI_1	F	53	170	67	23,2	Micro structurel
FVI_2	F	50	170	49	17,0	Micro structurel
FVI_3	F	49	176	95	30,7	Micro structurel
FVI_4	M	24	185	70	20,5	Micro structurel
FVI_5	M	58	180	88	27,2	Micro structurel
FVI_6	M	39	182	75	22,6	Micro structurel
FVI_7	F	51	160	ND	ND	Micro structurel
FVI_8	F	16	178	75	23,7	Micro structurel
FVI_9	M	31	182	75	22,6	Fonctionnel
FVI_10	M	30	180	78	24,1	Micro structurel
FVI_11	M	56	173	72	24,1	Micro structurel
FVI_12	F	18	175	56	18,3	Fonctionnel
FVI_13	M	34	188	90	25,5	Micro structurel
FVI_14	M	54	167	70	25,1	Fonctionnel
FVI_15	M	34	193	95	25,5	Micro structurel
FVI_16	F	30	173	60	20,0	Fonctionnel
FVI_17	M	68	178	80	25,2	Micro structurel
FVI_18	M	68	ND	ND	ND	Micro structurel
FVI_19	M	19	193	61	16,4	Micro structurel
FVI_20	M	63	186	83	24,0	Micro structurel
FVI_21	M	40	182	99	29,9	Micro structurel
FVI_22	M	62	188	130	36,8	Micro structurel
FVI_23	M	40	170	100	34,6	Micro structurel
FVI_24	M	58	180	85	26,2	Micro structurel
FVI_25	M	33	182	87	26,3	Fonctionnel
FVI_26	M	55	170	61	21,1	Micro structurel
FVI_27	M	59	185	90	26,3	Micro structurel
FVI_28	F	27	154	50	21,1	Fonctionnel
FVI_29	M	48	184	84	24,8	Micro structurel
FVI_30	M	21	178	69	21,8	Micro structurel
FVI_31	M	59	183	83	24,8	Micro structurel
FVI_32	M	65	156	92	37,8	Micro structurel

FIGURE 9.5 – **Base de données des patients avec FVI.**
F : Féminin, M : Masculin, IMC : Indice de masse corporelle

contrôle est de 31 ± 9 , alors que l'âge moyen est de plus de 44 ans pour les groupes pathologiques. Egalement, une différence significative de la proportion d'hommes, plus importantes pour les groupes pathologiques ($>75\%$ d'hommes), par rapport au groupe contrôle (44 % d'hommes), est montrée ici. Le poids de la population de CM ($87,4 \pm 15,2$ kg) est significativement plus élevé que le poids de la population contrôle ($71,8 \pm 17,3$ kg).

9.4 Conclusion

Dans cette étude quatre populations de patients malades, présentant des substrats structurels arythmogènes sont étudiés : les patients atteints de DAVD, les patients avec CM, les patients avec BrS et les patients avec FVI. Egalement, une population contrôle est créée. Ainsi, chaque patient pourra être comparé à la population contrôle. Les patients de ce groupe contrôle ne possèdent pas d'anomalies structurelles et constitue, en ce sens, notre population de référence.

	Contrôle	DAVD	Cardio-myopathies	Syndrome de Brugada	Fibrillation ventriculaire idiopathique
N	27	16	32	21	32
Age (ans)	31 ± 9	45 ± 16 p<0,01	60±13 p<0,01	51 ± 12 p<0,01	44 ± 16 p<0,01
Sexe masculin	12 (44 %)	15 (94 %) p<0,01	30 (94 %) p<0,01	16 (76 %) p<0,05	24 (75 %) p<0,05
Poids (kg)	71.8±17.3	74.0±11.5 n.s	87.4±15.2 p<0,01	76.1±14.8 n.s	79.0±17.0 n.s
Taille (cm)	173.3±8.5	175.7±8.0 n.s	176.0±9.2 n.s	172.8±4.9 n.s	177.5±9.6 n.s
IMC	23.7±4.1	24.0±3.5 n.s	28.1±4.2 n.s	25.3±4.9 n.s	24.9±5.1 n.s

FIGURE 9.6 – **Comparaison des populations cliniques**

Comparaisons statistique de différents paramètres cliniques entre 5 populations cliniques : contrôle, DAVD, CM, BrS et FVI. Les valeurs continues sont présentées en utilisant la moyenne ± l'écart-type. Les valeurs discrètes, sont exprimées par un nombre et un pourcentage. Les distributions pour chaque paramètre sont comparés à la distribution correspondante de la population contrôle par un test ANOVA.

Chapitre 10

Méthode

Sommaire

10.1 Introduction	178
10.2 Enregistrement des potentiels électriques et SAECG	179
10.3 Workflow de conception des cartes de caractérisation électrique	180
10.3.1 Construction des descripteurs	180
10.3.2 Classement des descripteurs	185
10.3.3 Sélection d'un sous-ensemble de descripteurs	187
10.3.4 Analyse locale : étude du niveau de granularité 3	187
10.4 Utilisation des cartes de caractérisation réduites pour la classification des patients	190
10.4.1 Conception du score de risque	191
10.4.2 Détermination d'un seuil pour la classification des patients	191
10.5 Conclusion	191

10.1 Introduction

Cette section présente la méthode mise en place, afin de proposer un système de score de risque, évaluant ainsi, le risque d'un patient de développer la pathologie étudiée.

Cette méthode se divise en deux étapes. La première étape consiste à présenter le workflow de conception, de cartes de caractérisation électrique de chaque patient. Ces cartes de caractérisation sont basées sur l'étude de descripteurs, créés à partir des marqueurs identifiés dans la partie précédente, chapitre 8. La seconde étape est fondée sur l'utilisation de ces cartes de caractérisation, et sur la construction d'un score de risque pour chaque patient. Un glossaire présenté ci-après, rassemble les définitions des mots/expressions spécifiques à cette étude, en fonction de leur ordre d'apparition dans ce chapitre.

GLOSSAIRE

Electrode : mesure une différence de potentiel

Potentiel : signal cardiaque mesuré par une électrode de mesure

Signal d'intérêt : un signal unipolaire, un bipôle vertical, un bipôle horizontal, ou un signal laplacien

Marqueur : paramètre permettant de caractériser les potentiels anormaux (durée QRS, fragmentation, etc.)

Niveau de granularité : division du torse en différentes zones (torse entier, zone supérieure droite, zone supérieure gauche, etc.)

Descripteur macroscopique, aussi noté descripteur_{macro} : mesure d'un paramètre statistique sur un niveau de granularité associé à un marqueur mesuré sur un signal d'intérêt

Descripteur local, aussi noté descripteur_{loc} : les mesures d'un marqueur calculé sur les signaux d'un signal d'intérêt

Cluster : ensemble de 5 valeurs-p associées à 5 électrodes (une électrode centrale et ses 4 voisins) dont au moins 3 sur 5 valeurs-p sont inférieures à 0,1

Paramètres de caractérisation : combinaison des sous-ensembles de descripteurs macroscopiques et locaux sélectionnés, spécifique à chaque population

Carte de caractérisation électrique : ensemble des 1680 descripteurs macroscopiques caractérisant le substrat structurel de chaque patient

Carte de caractérisation électrique réduite : sous-ensemble des 1680 descripteurs macroscopiques caractérisant le substrat structurel de chaque patient, spécifique à chaque pathologie

10.2 Enregistrement des potentiels électriques et SAECC

Chaque patient est soumis à un enregistrement de 128 potentiels. Une bande de 10 électrodes est placée dans le dos et les 118 autres électrodes sont placées sur le torse. L'enregistrement dure 8 min. La fréquence d'échantillonnage des potentiels de surface est de 2048 Hz. Simultanément à cet enregistrement, une ceinture de pléthysmographie est utilisée afin de mesurer le signal de respiration du patient.

Une fois que l'enregistrement de l'activité électrique cardiaque est achevé, la technique du SAECC, détaillée dans le chapitre 6, est appliquée à chaque potentiel, en ne sélectionnant que les battements dans la phase de respiration "plate", afin de s'affranchir des artefacts induits par les mouvements du coeur. A l'issue de ce traitement, chacun des 128 potentiels est représenté par un battement moyenné unique. La FIGURE 10.1 montre la position des 128 électrodes et le signal moyenné de chaque potentiel enregistré.

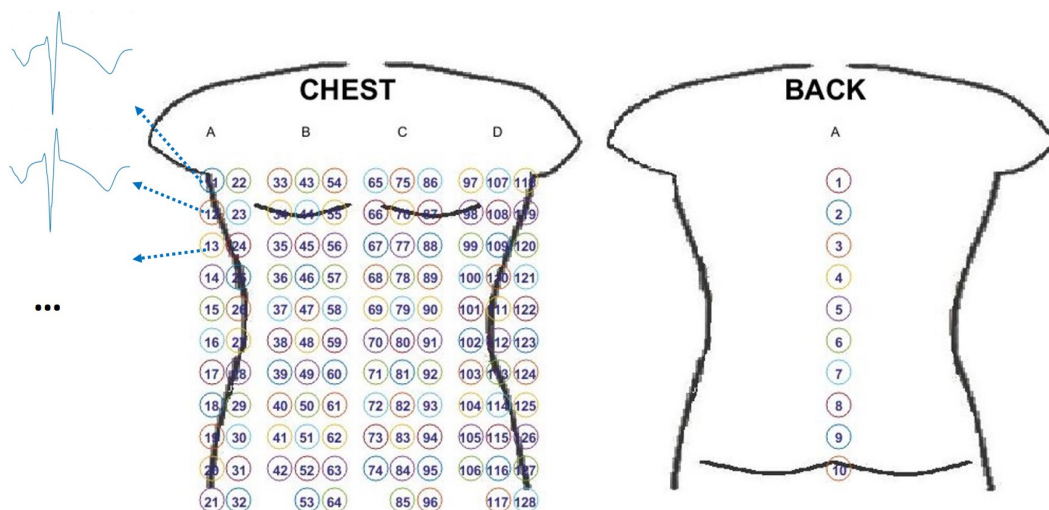


FIGURE 10.1 – Représentation des 128 électrodes à la surface du torse et du dos et du battement moyenné associé à chaque électrode

Les 128 électrodes permettent l'enregistrement de 128 potentiels. Chacun de ces enregistrements est moyenné pour obtenir un battement moyenné par voie.

10.3 Workflow de conception des cartes de caractérisation électrique

10.3.1 Construction des descripteurs

Analyse des signaux d'intérêts

Différents types de signaux d'intérêts sont analysés, en combinant les potentiels des électrodes de mesures, comme par exemple, les signaux unipolaires et les signaux bipolaires, présentés dans la première partie de ce manuscrit 2.2. L'avantage d'analyser différents types de signaux d'intérêts est de mieux comprendre, l'activité électrique cardiaque ; et d'accéder à une information électrique qui, parfois invisible sur un signal d'intérêt, apparaît sur un autre.

Les potentiels des 128 électrodes, représentés par un battement moyenné, peuvent donc être combinés pour créer 4 types de signaux d'intérêts, présentés FIGURE 10.2 :

- **Les signaux unipolaires** correspondent aux potentiels de chaque électrode. Au total, **128 signaux unipolaires** sont analysés.
- **Les signaux bipolaires verticaux** correspondent à la soustraction entre les potentiels de deux électrodes adjacentes, dans le plan vertical, comme par exemple le potentiel de l'électrode 57 et le potentiel de l'électrode 58. Au total, **99 signaux bipolaires verticaux** sont créés.
- **Les signaux bipolaires horizontaux** correspondent à la soustraction entre les potentiels de deux électrodes adjacentes, dans le plan horizontal, comme par exemple le potentiel de l'électrode 57 et le potentiel de l'électrode 68. Au total, **99 signaux bipolaires horizontaux** sont créés.
- **Les signaux laplaciens** mettent en évidence l'information locale d'une activité électrique ([McFarland et al., 1997]). Un signal laplacien correspond à la soustraction entre le potentiel d'une électrode centrale et la moyenne des potentiels de ses 8 électrodes voisines. Au total, **72 signaux laplaciens** sont créés.

Par simplification de langage, les termes d'unipolaire, bipole, et laplacien, pourront être employés à la place de : signal unipolaire, signal bipolaire et signal laplacien.

Présentation des marqueurs analysés

Dans la partie précédente, paragraphe 8.2.4, des marqueurs électriques caractérisant les cicatrices myocardiques du modèle in silico, ont été sélectionnés. Au total, 14 marqueurs sont étudiés ici. Un marqueur est mesuré sur l'ensemble des signaux pour

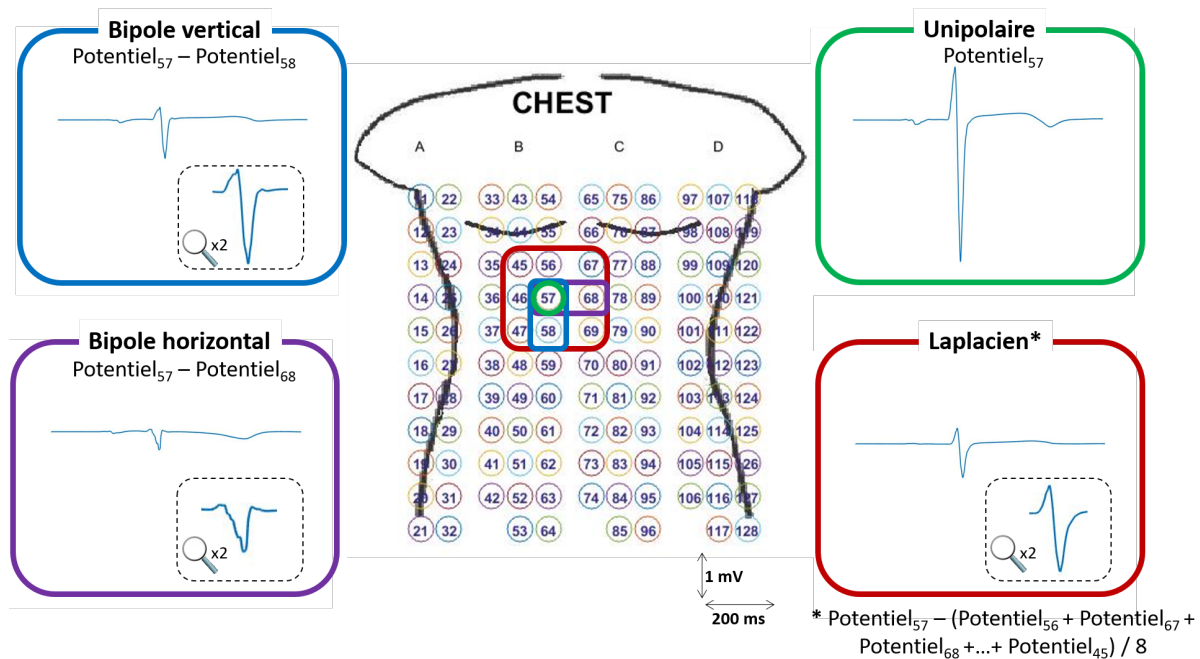


FIGURE 10.2 – Types de signaux analysés dans cette étude

4 types de signaux sont analysés dans cette étude : des unipolaires associés aux potentiels mesurés par l'électrode correspondante ; des bipôles horizontaux et verticaux correspondant à la soustraction des potentiels de deux électrodes adjacentes ; et des laplaciens correspondant à la soustraction entre le potentiel d'une électrode centrale et la moyenne des potentiels de ses 8 électrodes voisines.

un type de signal d'intérêt choisi. Par exemple, si le signal d'intérêt choisi est le signal laplacien, le marqueur sera mesuré sur les 72 signaux laplaciens. Suivant le marqueur considéré, les signaux peuvent être filtrés (filtrage entre 40-250Hz, décomposition en ondelettes à différents niveaux) ou non. Ces marqueurs sont présentés dans le tableau FIGURE 10.3.

NB : Les 14 marqueurs sont calculés similairement aux marqueurs présentés dans la partie 3 (8.2.4), à l'exception de la durée du QRS. La durée du QRS correspond à la durée entre deux indicateurs : un indicateur de début de QRS et un indicateur de fin de QRS. Dans le modèle in silico, l'indicateur de début de QRS correspondait, par défaut, au début du signal simulé. En revanche, dans cette section, celui-ci correspond à l'indicateur de début du QRS mesuré sur le VM, calculé lors de la détection des PTV pour chaque patient. Les détails de l'étude des PTV sont présentés en annexe A. Pour chaque patient, la position de cet indicateur de début du QRS est la même pour chaque battement moyenné. Ainsi, seul l'indicateur de fin de QRS sera variable d'un battement moyenné à l'autre. Les méthodes de placement de l'indicateur de fin de QRS et de calcul de la durée du QRS sont similaires à celles utilisées dans le modèle

in silico 8.2.3.

MARQUEURS	
Voltage	SI
Durée Fragmentation	SI filtré entre 40- 250Hz
Energie Kurtosis Skewness Min _{loc}	SommeTOD du SI
Chaînes de maxima locaux	TOC du SI
RAZ Kurtosis	Ondelette 256-512 Hz du SI
RAZ Kurtosis RMS de la fft	Ondelette 128-256 Hz du SI
RMS de la fft	Ondelette 64-128 Hz du SI

FIGURE 10.3 – Tableau des 14 marqueurs utilisés pour les données cliniques

14 marqueurs sont mesurés sur les différents signaux d'intérêts.

SI : signal d'intérêt, TOD : transformée en ondelettes discrète, TOC : transformée en ondelettes continue

A ce stade, chaque patient, est caractérisé, par les distributions des valeurs de chaque marqueur mesuré sur les 128 unipolaires, les 72 laplaciens, les 99 bipoles verticaux et les 99 bipoles horizontaux.

Analyse spatiale des marqueurs : trois niveaux de granularité

Afin de proposer une caractérisation de la signature électrique d'un patient, la plus fine possible, une analyse à plusieurs échelles spatiales est réalisée.

La localisation des substrats anormaux permet de caractériser certaines pathologies cardiaques. Cette observation a conduit à la division du torse en plusieurs zones d'analyse. La distribution des valeurs obtenues pour chaque marqueur et pour chaque type de signal d'intérêt, peut être analysée selon trois niveaux de granularité, comme le montre la FIGURE 10.4.

Niveau de granularité 1 : analyse globale

Les distributions des valeurs sont analysées à une échelle globale. En d'autres termes, les distributions analysées correspondent aux valeurs de chaque marqueur mesuré sur l'ensemble des signaux du torse.

Niveau de granularité 2 : analyse régionale

Pour ce second niveau de granularité, le torse est divisé en 4 régions :

- une région supérieure gauche, couvrant les signaux de 30 électrodes ;
- une région inférieure gauche, couvrant les signaux de 34 électrodes ;
- une région supérieure droite, couvrant les signaux de 25 électrodes ;
- et une région inférieure droite ; couvrant les signaux de 29 électrodes.

Ainsi, les distributions des valeurs sont analysées par région. Par exemple si le choix est d'étudier la distribution de la région supérieure droite, la distribution analysée est celle associée aux valeurs des marqueurs, mesurés uniquement sur les signaux présents dans cette région.

Niveau de granularité 3 : analyse locale

Pour ce niveau, la distribution est réduite à l'analyse d'une seule valeur pour chaque marqueur mesuré sur un unique signal. Cette analyse locale, conduira à proposer une méthodologie différente, par rapport aux deux niveaux de granularités macroscopiques précédents.

Analyse des paramètres statistiques pour les niveaux de granularité 1 et 2

Les distributions des N valeurs, de chaque marqueur (pour chaque type de signal d'intérêt) pour les niveaux de granularité 1 et 2, peuvent être caractérisées par 6 paramètres statistiques. Le niveau de granularité 3, correspondant à l'analyse de la valeur d'un marqueur mesuré sur un seul signal, ne permet pas une étude statistique de cette distribution.

Les 6 paramètres statistiques caractérisant la distribution spatiale de chaque niveau de granularité sont :

- **La moyenne ;**
- **L'écart-type ;**
- **La médiane ;**
- **L'interquartile ;**
- **Le minimum au 5ème pourcentile ;**
- **Le maximum au 95ème pourcentile.**

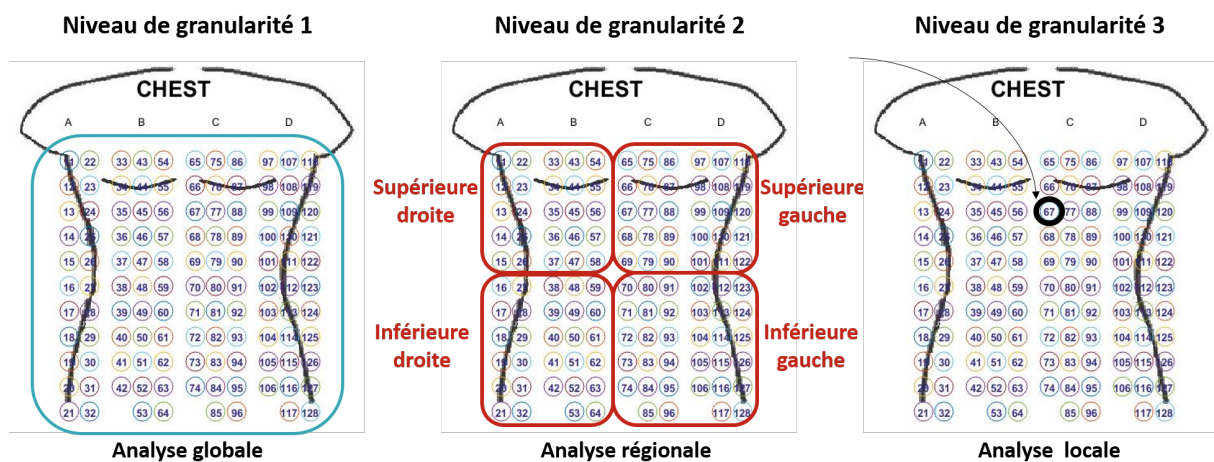


FIGURE 10.4 – Présentation des 3 niveaux de granularités étudiés

3 niveaux de granularité sont étudiés dans ce travail. Le niveau de granularité 1 correspond à une analyse globale (analyse de la distribution des valeurs d'un marqueur, sur l'ensemble du torse). La bande de 10 électrodes dans le dos n'est pas représentée ici mais est prise en compte dans ce niveau de granularité global. Le niveau de granularité 2 correspond à une analyse régionale dans laquelle le torse est divisé en 4 régions (analyse de la distribution des valeurs d'un marqueur pour la région considérée). Le niveau de granularité 3 est une analyse locale (analyse de la valeur d'un marqueur mesuré sur un signal).

Le choix d'étudier à la fois les couples, moyenne/écart-type et médiane/interquartile, a été fait car aucune préférence entre ces deux couples de métriques ne pouvait être rigoureusement justifiée.

Création des descripteurs et construction des cartes de caractérisation électrique

Un descripteur macroscopique, représenté FIGURE 10.5, correspond à la valeur d'un paramètre statistique caractérisant la distribution, sur un niveau de granularité macroscopique (niveau 1 ou 2), d'un marqueur, pour un signal d'intérêt particulier. Ainsi, à chaque fois que le terme de descripteur macroscopique sera employé, celui-ci fera référence à la combinaison de ces 4 éléments. Dans les prochains chapitres, il pourra également être noté descripteur_{macro}.

Afin de ne pas multiplier le nombre de descripteurs, le choix a été de se focaliser, dans un premier temps, sur des échelles macroscopiques (niveaux de granularités 1 et 2) qui apportent une information globale de l'information, et de traiter le troisième niveau de granularité dans un second temps. En tout, 1680 descripteurs sont obtenus, permettant de créer une "carte de caractérisation électrique" complète de chaque patient. Le détail de l'obtention de ces 1680 descripteurs est représenté FIGURE 10.6.

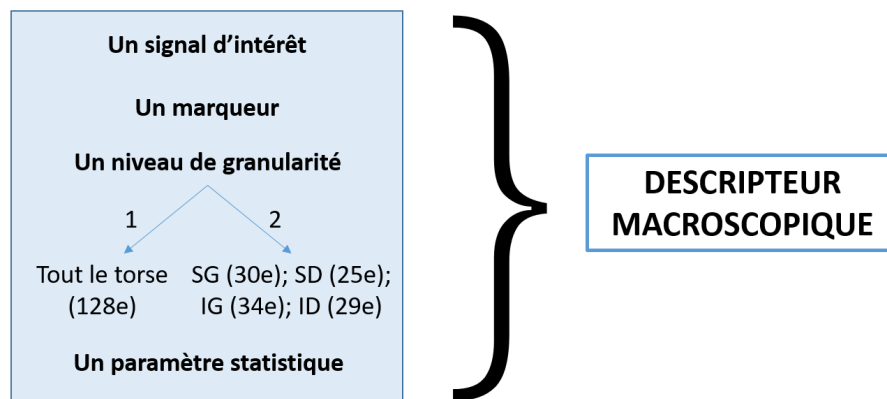


FIGURE 10.5 – **Qu'est-ce qu'un descripteur macroscopique ?**

Un descripteur macroscopique correspond à la combinaison de 4 éléments : un signal d'intérêt, un marqueur, un niveau de granularité macroscopique (niveau 1 global ou 2 régional), et un paramètre statistique. 128e : 128 électrode, SD : Supérieur droit, IG : Inférieur gauche, SG : Supérieur gauche, ID : Inférieur droit

A l'issue de cette étape, chaque patient, de chaque population (contrôle, DAVD, CM, BRs et FVI) est décrit par une "carte de caractérisation électrique" constituée de 1680 descripteurs. La population contrôle peut ainsi être représentée par la distribution des cartes de caractérisation électriques de chaque patient contrôle. De ces cartes électriques, une carte électrique réduite, spécifique à chaque pathologie, peut être sélectionnée.

10.3.2 Classement des descripteurs

Puisque le nombre de descripteurs mesurés est grand, la sélection d'un sous-ensemble de descripteurs est proposée. Pour ce faire, on souhaite comprendre dans un premier temps, quels sont les meilleurs descripteurs qui permettront le mieux, de séparer les patients pathologiques, des patients contrôles, pour la population considérée. La technique d'orthogonalisation de Gram-Schmidt [Björck, 1994] est appliquée, à chaque population, afin d'ordonner les descripteurs selon leur ordre de pertinence, du plus discriminant entre les deux groupes (pathologique VS contrôle), au moins discriminant.

L'orthogonalisation de Gram Schmidt permet de classer les descripteurs par ordre de pertinence linéaire pour une sortie donnée et de s'affranchir de la redondance entre les descripteurs. Le détail de cette méthode est décrit dans l'article de Stoppiglia et al, [Stoppiglia et al., 2003]. Rappelons rapidement ses principes.

1. Tout d'abord, un vecteur de labels, contenant des 0 pour les patients contrôles

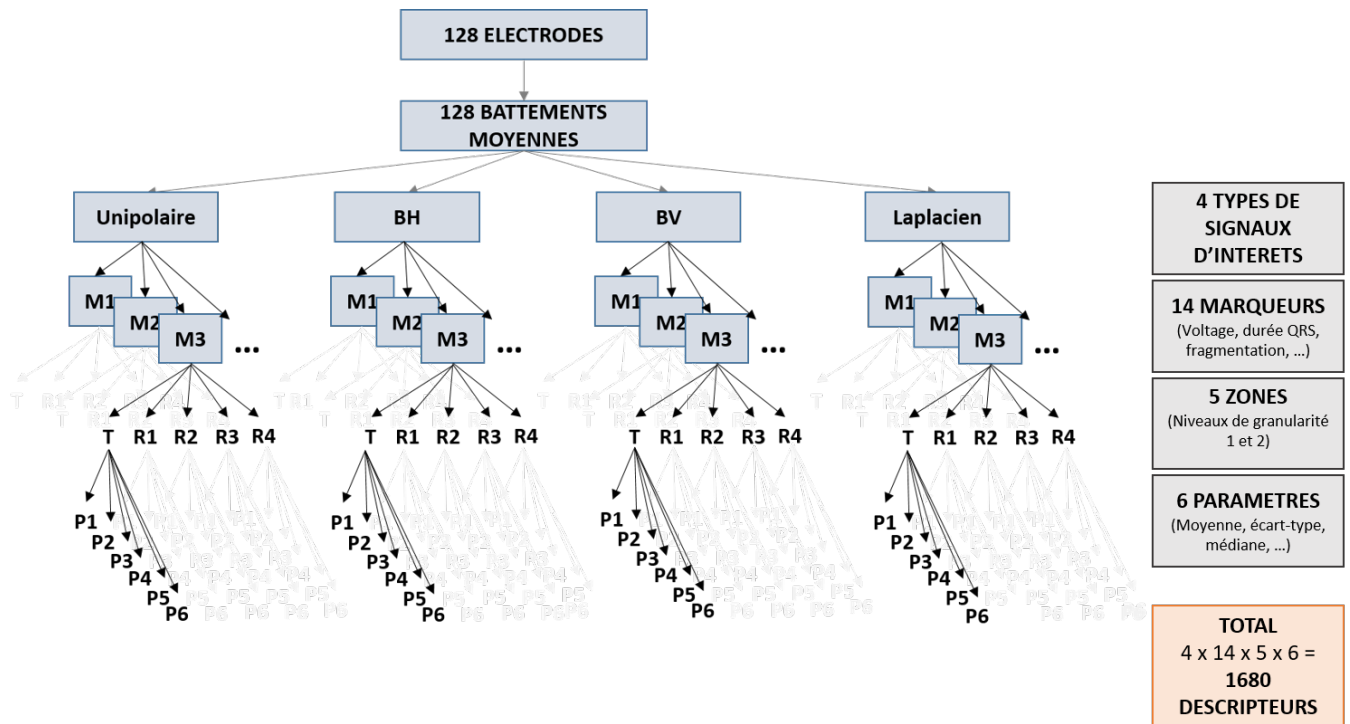


FIGURE 10.6 – Présentation de la méthode de construction des descripteurs appliqués aux niveaux de granularité 1 et 2

Dans un premier temps, 128 potentiels sont mesurés à partir des 128 électrodes disposées sur le torse du patient. Ces 128 potentiels sont ensuite moyennés, pour obtenir un seul battement moyenné par électrode. Ces battements moyennés sont combinés afin de créer 4 types de signaux d'intérêts : 128 unipolaires, 99 bipoles horizontaux, 99 bipoles verticaux et 72 laplaciens. Pour l'ensemble de ces signaux, 14 marqueurs ont ensuite été calculés. Les distributions des valeurs obtenues pour chacun des marqueurs et pour chaque type de signal d'intérêt, peuvent être analysées à différents niveaux de granularité. Le premier niveau de granularité (torse entier) correspond à une analyse globale des valeurs de ces marqueurs. Le second niveau de granularité (division en 4 régions) repose sur une analyse des valeurs des marqueurs par région. Puis 6 paramètres statistiques (moyenne, écart-type, ...) sont calculés pour caractériser les distributions. Au total, 1680 descripteurs sont créés par cette méthode. BH : Bipole horizontal, BV : Bipole vertical, M1.2.3... : Marqueur 1 à 14, T : Torse (niveau de granularité 1), R1.2.3.4 : Région 1 à 4 (niveau de granularité 2), P1,...,6 : Paramètres statistiques 1 à 6.

et des 1 pour les patients pathologiques, est créé.

2. Dans la seconde étape, la corrélation de chaque descripteur avec le vecteur de labels est étudiée. Le descripteur avec la corrélation la plus élevée est sélectionné. Il reste alors 1679 descripteurs à classer.
3. Le second descripteur sélectionné ne doit pas être corrélé avec le premier mais doit apporter une information nouvelle. Les descripteurs et la sortie sont donc projetés dans le plan orthogonal au premier descripteur sélectionné. Le second

descripteur est celui affichant la corrélation la plus élevée dans cet espace orthogonal.

4. Le processus est répété de façon itérative jusqu'à ce que le nombre maximal de descripteurs possible à classer soit atteint.

Afin d'obtenir, l'ordre des descripteurs le plus robuste possible par rapport à la variabilité de base de données, celle-ci est divisée en 10 "paquets". L'orthogonalisation de Gram-Schmidt est appliquée par une procédure de validation croisée. Les descripteurs qui ressortent le plus sur l'ensemble des plis sont sélectionnés.

Une liste ordonnée des descripteurs est obtenue à la fin de cette procédure.

10.3.3 Sélection d'un sous-ensemble de descripteurs

Une fois que les descripteurs sont ordonnés, la seconde étape consiste à choisir le nombre de descripteur minimal permettant d'obtenir de bonnes performances de classification, entre les 2 groupes de patients : pathologiques VS contrôles. Pour tester cette performance, les k premiers descripteurs de la liste ordonnée, sont utilisés, comme entrées de classifieurs. Ces performances sont évaluées par validation croisée. La base de données est donc divisée en 10 paquets. Les configurations de k (variant 1 à 15) entrées sont calculées. Afin de ne pas se limiter à une architecture de classifieur particulière, 3 types de classifieurs ont été testés : la régression linéaire (RL), les machines à vecteurs de support (SVM) et l'analyse discriminante linéaire (LDA). Puis, le nombre de descripteurs permettant d'obtenir les meilleures performances sur les trois types de classifieurs est sélectionné.

Ainsi, cette méthode permet par validation croisée de sélectionner le nombre de descripteurs optimal pour la classification.

10.3.4 Analyse locale : étude du niveau de granularité 3

Le nombre de descripteurs a été réduit, les marqueurs associés aux descripteurs sélectionnés peuvent donc être analysés à l'échelle locale : le niveau de granularité 3. L'objectif de l'analyse de ce niveau est de détecter, pour chaque patient des régions de clusters, considérées comme anormales par rapport à la population contrôle.

Pour rappel, un descripteur est constitué de 4 éléments : un signal d'intérêt, un marqueur, un niveau de granularité (niveau 1 ou 2), et un paramètre statistique. Pour ce

niveau de granularité, seulement 2 éléments, des descripteurs sélectionnés précédemment, sont pris en compte : les marqueurs et les signaux d'intérêts (puisque les deux autres éléments, que sont une zone du torse et un paramètre statistique, sont associés aux niveaux de granularité 1 et 2). Les descripteurs, analysés dans le niveau de granularité 3, réduits à ces deux éléments, sont appelés descripteurs locaux (FIGURE 10.7). Dans les prochains chapitres, ils pourront également être notés descripteurs_{loc}.

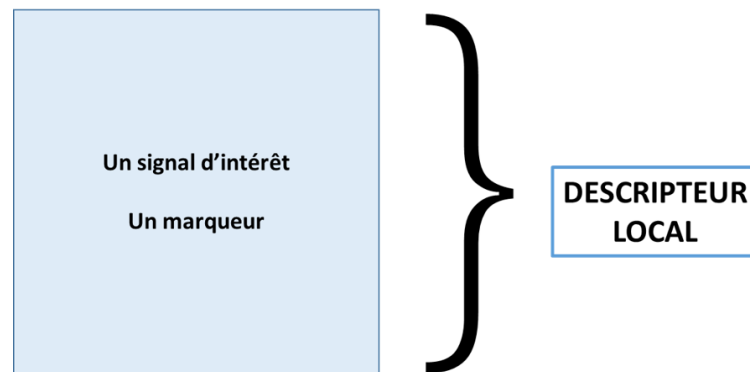


FIGURE 10.7 – **Qu'est-ce qu'un descripteur local ?**

Un descripteur local correspond à la combinaison de 2 éléments : un signal d'intérêt et un marqueur.

Analyse statistique locale

Afin de compter le nombre de clusters, la première étape consiste à tester la probabilité que la valeur d'un descripteur local mesuré sur la voie i , d'un patient, appartienne à la distribution, des valeurs pour ce même descripteur local mesuré sur la voie i , des patients contrôles. La méthodologie de cette analyse est présentée FIGURE 10.8.

Chaque patient est représenté par les K valeurs d'un descripteur local, K étant le nombre de voies à analyser en fonction du signal d'intérêt considéré ($K = 128$ pour les unipolaires, $K = 99$ pour les bipoles verticaux et horizontaux et $K = 72$ pour les laplaciens). Pour un patient α , la valeur du descripteur local de la voie i , est comparée aux N valeurs du descripteur local de la voie i des patients du groupe contrôle (ici $N=27$). La probabilité que la valeur du descripteur local de la voie i du patient α appartienne à la distribution des valeurs du descripteur local de la voie i , des patients contrôles, est testée. Ce test peut être unilatéral ou bilatéral, en fonction de l'information médicale portée par le descripteur ; et paramétrique ou non-paramétrique en fonction de la normalité de la distribution des patients contrôles. Cette procédure est

répétée pour les K valeurs du descripteur local. Le résultat de cette probabilité d'appartenance peut être représenté par une valeur- p . En tout, K valeur- p sont mesurées pour chaque descripteur local.

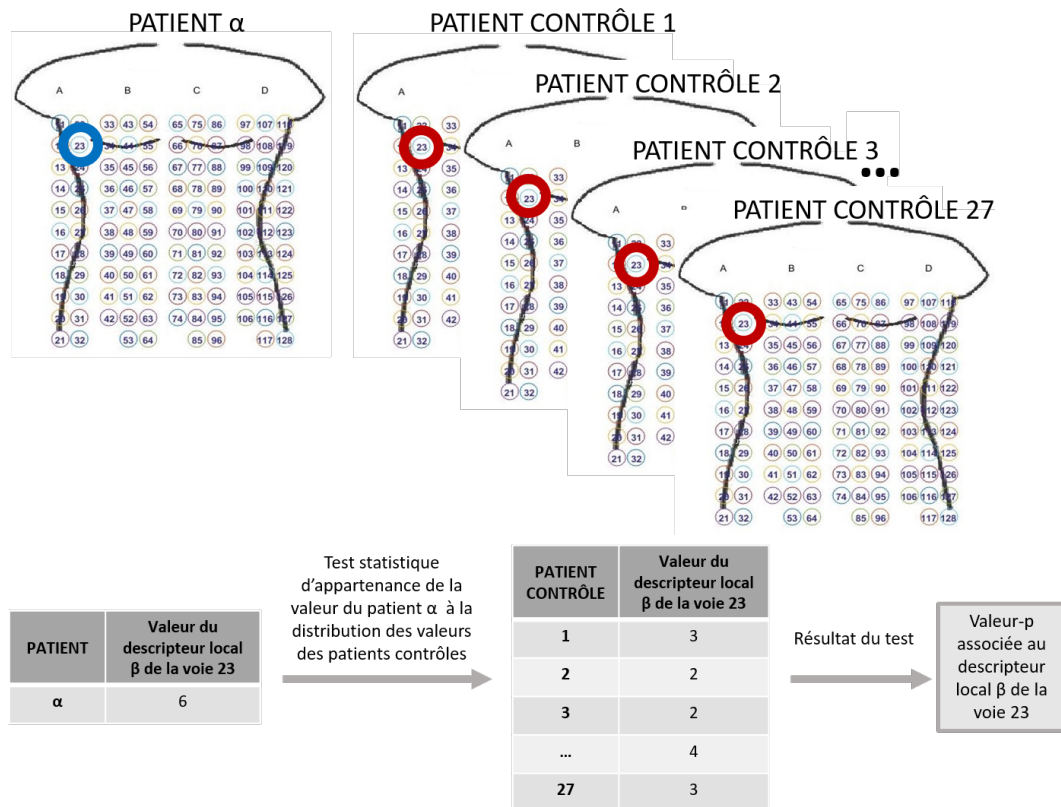


FIGURE 10.8 – Analyse locale des descripteurs locaux

La valeur du descripteur local β de la voie 23 du patient α est comparée à la distribution des 27 valeurs du descripteur local β de la voie 23 des patient contrôles. Le résultat de ce test statistique est représenté par la valeur- p pour la voie 23 du patient α associée au descripteur local β . Cette procédure est réalisée sur l'ensemble des voies.

Détection de clusters

Comme cela a été présenté dans le paragraphe précédent, pour chaque patient et pour chaque descripteur local, K valeur- p sont mesurées. Le but ici, est de compter pour chaque patient le nombre de régions, appelées clusters, significativement différentes par rapport à la distribution des patients contrôles, pour le descripteur local considéré. La détection de cluster est basée sur l'analyse d'un ensemble de 5 valeurs- p : une valeur- p centrale et ses 4 voisins. Un cluster est détecté lorsque qu'au moins 3 des 5 valeurs- p sont inférieures à 0,1. La FIGURE 10.9 montre la carte des valeurs- p mesurées pour le descripteur local, RAZ 256 - 512 Hz mesuré sur les signaux unipolaires du patient

#FVI_30. 7 clusters sont détectés pour ce patient. A la fin de cette procédure, chaque patient est défini par un nombre de clusters pour le descripteur local considéré.

Cette procédure, consistant à comptabiliser le nombre de cluster par descripteur local (sélectionné lors des étapes précédentes), est effectuée pour tous les patients du groupe contrôle et tous les patients des groupes pathologiques. Les descripteurs macroscopiques et les descripteurs locaux, caractérisant la signature électrique d'un patient pour la pathologie considérée, constituent **les paramètres de caractérisation** de ce patient. La valeur d'un descripteur macroscopique est associée à la valeur d'un paramètre statistique (pour un marqueur, un niveau de granularité et un signal d'intérêt, spécifiques) tandis qu'un descripteur local est associé au nombre de clusters détectés (pour un marqueur et un signal d'intérêt, spécifiques). **Ainsi, chaque patient est représenté par une carte de caractérisation électrique réduite, construite à partir des paramètres de caractérisation, propres à chaque pathologie.**

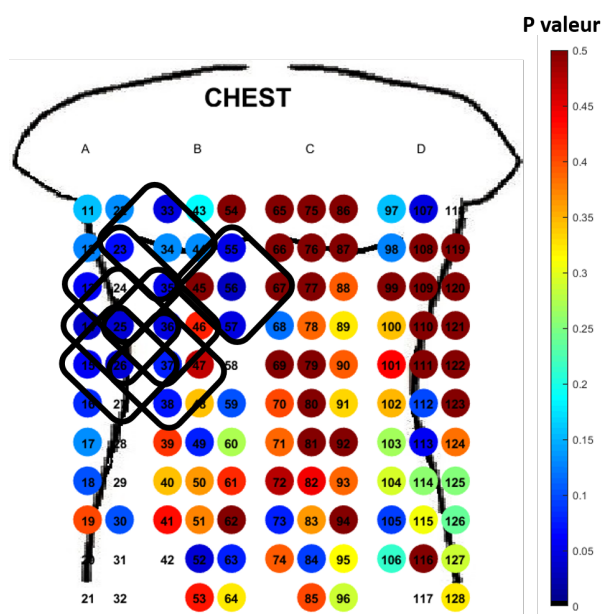


FIGURE 10.9 – Exemple de 7 clusters détectés pour le patient avec FVI #FVI_30. La valeur-p est calculée ici pour le descripteur RAZ 256 - 512 Hz sur les signaux unipolaires.

10.4 Utilisation des cartes de caractérisation réduites pour la classification des patients

Le score de risque permet de classer les patients selon la probabilité qu'ils soient atteints de la pathologie étudiée (DAVD, CM, BrS ou FVI).

10.4.1 Conception du score de risque

Pour chaque paramètre de caractérisation spécifique à la pathologie considérée, une valeur-p est calculée. Cette valeur-p correspond à la probabilité que la valeur d'un paramètre de caractérisation pour un patient donné, appartienne à la distribution des patients contrôles pour le même paramètre de caractérisation. Cette procédure est répétée pour chaque paramètre de caractérisation spécifique à la pathologie considérée. Pour chaque valeur-p inférieure à 0,05, le score est incrémenté de 1. Le score est calculé pour chaque patient contrôle et pour chaque patient pathologique. Ce test peut être unilatéral ou bilatéral, en fonction de l'information médicale portée par le paramètre de caractérisation.

10.4.2 Détermination d'un seuil pour la classification des patients

Le choix d'un seuil permet de classer les patients selon deux catégories : pathologique VS contrôle. Un patient est détecté comme pathologique (pour la pathologie considérée) si son score est supérieur ou égal au seuil choisi et un patient est considéré comme "sain" si son score est inférieur au seuil. Afin de choisir le meilleur seuil, la sensibilité et spécificité sont calculées pour chaque valeur de seuil possible, variant du minimum au maximum du score obtenu sur l'ensemble des patients. Le seuil maximisant à la fois la sensibilité et la spécificité est sélectionné.

10.5 Conclusion

Ce chapitre a présenté la construction des 1680 descripteurs macroscopiques permettant d'obtenir les cartes de caractérisation électrique de chaque patient. Cet espace de descripteurs étant trop important, une méthode de réduction de cet ensemble a été proposée applicable à chaque pathologie d'intérêt. Ainsi, les patients peuvent être décrits par des cartes de caractérisation réduites. Finalement, la conception d'un score de risque, pour chaque patient, et le choix d'un seuil, déterminent si le patient est pathologique (pour la pathologie d'intérêt) ou sain. Les étapes de cette méthode sont présentées FIGURE 10.10. Cette méthode pourra être testée sur les populations cliniques dans les prochains chapitres.

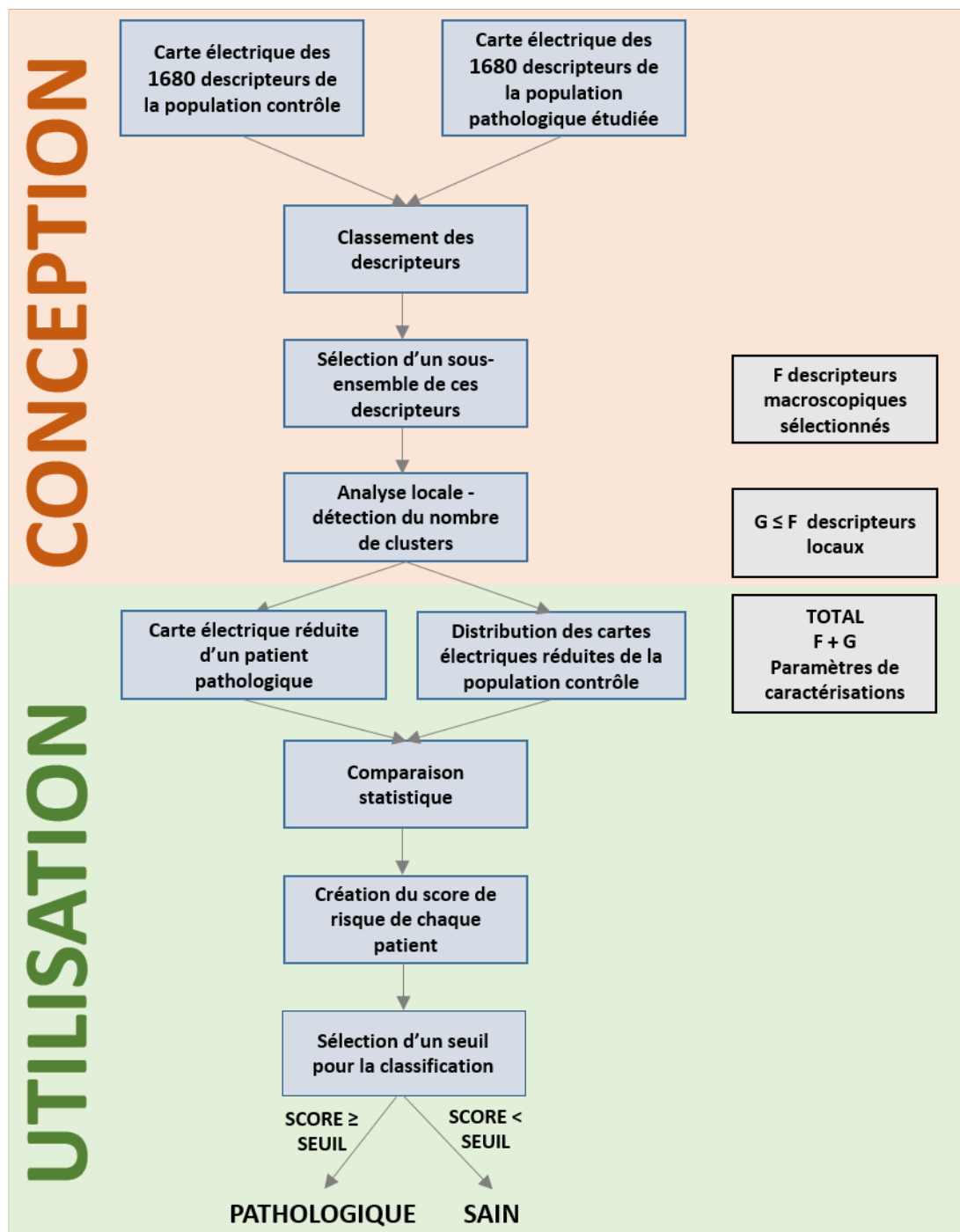


FIGURE 10.10 – Schéma de la méthode de classification des patients

La méthode permettant une classification des patients selon deux catégories : pathologique VS contrôle, peut être divisée en deux parties. La première partie, nommée "conception", est fondée sur la construction de cartes de caractérisation électrique, pour chaque patient, qui sont ensuite réduites afin de faciliter leur "utilisation". La seconde partie, "Utilisation", repose sur la construction d'un score de risque mesuré à partir de ces cartes de caractérisation électrique réduites. Puis un seuil est choisi permettant une classification des patients en deux catégories.

Chapitre 11

Application à l'analyse des patients atteints de DAVD

Sommaire

11.1 Introduction	194
11.2 Matériel : rappel sur les populations d'étude	194
11.3 Résultats : conception des cartes de caractérisation électriques réduites	194
11.3.1 Classement et sélection du nombre de descripteurs macroscopiques	194
11.3.2 Analyse locale : étude du niveau de granularité 3	197
11.4 Résultats de la stratification du risque d'être atteint de DAVD	198
11.4.1 Calcul du score de risque	198
11.4.2 Sélection d'un seuil pour la stratification	200
11.5 Discussion	201
11.6 Conclusion	203

11.1 Introduction

Ce chapitre analyse la population de DAVD et présente les résultats de la classification, obtenus, entre deux groupes de patients : patients atteints de DAVD VS patients contrôles.

L'intérêt de l'étude de cette population, dans ce travail, est essentielle. En effet, la DAVD est une pathologie bien caractérisée d'un point de vue physiologique. De plus le substrat arythmogène propre aux DAVD est associé à de larges cicatrices cardiaques, souvent localisées dans le ventricule droit, facilitant leur détection à travers divers examens cliniques. L'étude de cette population permettra de valider la méthode de stratification présentée dans le chapitre 10. Les cartes de caractérisation électriques (associées aux 1680 descripteurs_{macro}) de chaque patient, pour ces deux populations, sont obtenues, d'après la méthode détaillée dans le paragraphe 10.3.1. Dans ce chapitre, sont exposés les résultats des étapes suivantes :

- le classement des descripteurs_{macro} ;
- la sélection d'un sous-espace de descripteurs_{macro} ;
- l'analyse locale et le calcul du nombre de clusters ;
- la conception du score de risque ;
- la sélection d'un seuil pour la stratification.

11.2 Matériel : rappel sur les populations d'étude

La population de DAVD est constituée de 16 patients. Les détails de cette population sont renseignés chapitre 9, paragraphe 9.2.2. La population contrôle est constituée de 27 patients (paragraphe 9.2.1).

11.3 Résultats : conception des cartes de caractérisation électriques réduites

11.3.1 Classement et sélection du nombre de descripteurs macroscopiques

Dans cette section, 15% de la base est conservée pour le test des performances de stratification, soient, 3 patients atteints de DAVD (#DAVD_9, #DAVD_13 et #DAVD_16) et 3 patients contrôles (#CONT_25, #CONT_26 et #CONT_27). Ainsi, 13 patients

avec DAVD et 24 patients contrôles, soit 37 patients au total, sont utilisés pour la procédure de classement et le choix du nombre optimal de descripteurs_{macro}.

Dans un premier temps les descripteurs_{macro} sont classés selon la méthode de Gram-Schmidt, du plus discriminant au moins discriminant, pour la classification des patients atteints de DAVD VS patients contrôles. Dans un second temps, le nombre optimal de descripteurs_{macro} permettant d'obtenir de bonnes performances de classification sur les trois types de classifieurs (RL, LDA et SVM) est sélectionné. La sensibilité et la spécificité obtenues pour les 3 classifieurs sont présentées en annexe 3. Comme le montre la FIGURE 11.1, les meilleures performances de classification sont obtenues lorsque 5 descripteurs_{macro} sont pris en compte. Ces 5 descripteurs_{macro} sont présentés dans le tableau FIGURE 11.2.

Nombre de descripteurs	RL (%)	LDA (%)	SVM (%)	Moyenne
1	48,6	85,5	84,2	72,8
2	53,1	97,3	97,3	82,5
3	65,2	100,0	100,0	88,4
4	60,8	100,0	100,0	86,9
5	66,2	100,0	100,0	88,7
6	64,4	100,0	98,4	87,6
7	63,7	100,0	100,0	87,9
8	63,6	100,0	100,0	87,9
9	61,7	100,0	100,0	87,2
10	63,4	100,0	99,9	87,8
11	63,1	98,8	99,6	87,2
12	63,7	98,5	99,7	87,3
13	62,1	98,7	97,4	86,1
14	59,2	99,3	97,3	85,3
15	59,6	99,3	97,3	85,4

FIGURE 11.1 – Tableau des performances par validation croisée des classifieurs en fonction du nombre de descripteurs macroscopiques sélectionnés.

Performance par validation croisée de chaque classifieur. Les cases rouges correspondent aux 10% des valeurs maximales de chaque colonne. RL : Régression linéaire, LDA : Analyse discriminante linéaire, SVM : Support vector machine.

Valeurs des descripteurs macroscopiques sélectionnés pour chaque patient

Les 6 patients constituant notre base de test sont maintenant pris en compte dans les prochaines étapes. Les 5 descripteurs_{macro} ont été sélectionnés et leurs valeurs pour les 27 patients contrôles FIGURE 11.3 et les 16 patients avec DAVD FIGURE 11.4, peuvent donc être extraites. La dernière ligne des tableaux, représente la moyenne et l'écart-type des descripteurs sur l'ensemble des patients.

	DESCRIPTEUR 1	DESCRIPTEUR 2	DESCRIPTEUR 3	DESCRIPTEUR 4	DESCRIPTEUR 5
Marqueurs	Fragmentation QRS (s.u)	RMS FFT 128-256 Hz ($mV^2.s^{-1}$)	RAZ 256-512 Hz (s.u)	RMS FFT 128-256 Hz ($mV^2.s^{-1}$)	Voltage (mV)
Paramètre	Maximum _{5%}	Ecart type	Moyenne	Interquartile	Interquartile
Zone	ID	ID	SD	TORSE	ID
Type de signal	Bipôle horizontal	Laplacien	Bipôle vertical	Laplacien	Bipôle horizontal

FIGURE 11.2 – Tableau des descripteurs macroscopiques sélectionnés pour la classification des patients contrôles VS patients avec DAVD

SD : Supérieur droit, ID : Inférieur droit, TORSE : 128 électrodes, s.u : sans unité

PATIENTS	Fragmentation QRS	RMS FFT 128-256 Hz	RAZ 256-512 Hz	RMS FFT 128-256 Hz	VOLTAGE
	Max _{95%}	EC	Moyenne	IQ	IQ
	ID	ID	SD	TORSE	ID
	BH	Laplacien	BV	Laplacien	BH
CT_1	13,00	0,14	1,71	0,25	0,38
CT_2	10,60	0,11	2,25	0,18	0,26
CT_3	12,25	0,01	2,08	0,08	0,11
CT_4	11,90	0,04	1,88	0,23	0,11
CT_5	10,80	0,08	1,80	0,26	0,20
CT_6	12,75	0,04	1,92	0,17	0,15
CT_7	11,95	0,03	1,50	0,15	0,20
CT_8	13,60	0,02	2,41	0,05	0,20
CT_9	13,85	0,09	1,38	0,18	0,17
CT_10	13,80	0,24	2,00	0,19	0,12
CT_11	12,00	0,05	1,71	0,15	0,14
CT_12	14,00	0,02	2,32	0,05	0,10
CT_13	13,00	0,11	2,05	0,21	0,23
CT_14	12,00	0,02	1,75	0,03	0,15
CT_15	11,55	0,12	1,10	0,22	0,33
CT_16	15,65	0,06	2,50	0,16	0,46
CT_17	11,85	0,03	1,00	0,05	0,20
CT_18	11,00	0,05	1,70	0,13	0,13
CT_19	14,10	0,04	2,05	0,09	0,20
CT_20	12,90	0,05	1,35	0,07	0,10
CT_21	18,40	0,04	2,15	0,05	0,37
CT_22	17,65	0,04	1,47	0,07	0,09
CT_23	12,80	0,03	1,79	0,05	0,64
CT_24	15,80	0,01	1,76	0,04	0,13
CT_25	17,30	0,02	2,05	0,04	0,09
CT_26	15,00	0,04	1,76	0,05	0,21
CT_27	16,75	0,03	1,79	0,04	0,05
Moyenne	13,6±2,2	0,1±0,1	1,8±0,4	0,1±0,1	0,2±0,1

FIGURE 11.3 – Tableau des valeurs pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés des patients contrôles

La valeur pour chaque descripteur_{macro} et pour chaque patient contrôle est reportée dans ce tableau. La dernière ligne représente la moyenne et l'écart-type, calculés pour chaque descripteur_{macro} sur l'ensemble des patients contrôles. Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

EC : Ecart type, IQ : Interquartile, BH : Bipôle horizontal, BV : Bipôle vertical, SD : Supérieur droit, ID : Inférieur droit, TORSE : 128 électrodes

PATIENTS	Fragmentation	RMS FFT 128-	RAZ 256-512 Hz	RMS FFT 128-	VOLTAGE
	QRS Max _{95%} ID BH	256 Hz EC ID Laplacien	Moyenne SD BV	256 Hz IQ TORSE Laplacien	IQ ID BH
DAVD_1	29,25	0,02	3,17	0,02	0,16
DAVD_2	24,65	0,02	2,08	0,07	0,06
DAVD_3	16,90	0,03	2,04	0,05	0,10
DAVD_4	27,00	0,01	3,32	0,03	0,15
DAVD_5	22,30	0,03	2,77	0,14	0,13
DAVD_6	17,00	0,01	2,48	0,03	0,09
DAVD_7	20,50	0,03	3,14	0,09	0,08
DAVD_8	22,30	0,06	2,32	0,11	0,11
DAVD_9	20,65	0,01	2,17	0,06	0,07
DAVD_10	19,75	0,06	3,23	0,12	0,10
DAVD_11	21,00	0,01	2,12	0,03	0,04
DAVD_12	20,35	0,02	2,84	0,03	0,14
DAVD_13	19,00	0,01	2,13	0,03	0,12
DAVD_14	16,70	0,02	3,90	0,15	0,05
DAVD_15	22,20	0,01	3,14	0,06	0,03
DAVD_16	28,65	0,02	2,95	0,03	0,07
Moyenne	21,8±3,9	0,02±0,02	2,7±0,6	0,07±0,04	0,09±0,04

FIGURE 11.4 – **Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients atteints de DAVD**

La valeur pour chaque descripteur_{macro} et pour chaque patient atteints de DAVD est reportée dans ce tableau. Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test. EC : Ecart type, IQ : Interquartile, BH : Bipôle horizontal, BV : Bipôle vertical, SD : Supérieur droit, ID : Inférieur droit, TORSE : 128 électrodes

11.3.2 Analyse locale : étude du niveau de granularité 3

Quatre descripteurs_{loc} sont étudiés pour ce troisième niveau de granularité. Les résultats de l'analyse du niveau de granularité 3, sont repertoriés dans les tableaux, FIGURE 11.5 pour les patients contrôles et FIGURE 11.6 pour les patients avec DAVD. Ces tableaux indiquent le nombre de clusters détectés pour chaque descripteur_{loc}, pour chaque patient. L'avant dernière ligne des tableaux, représente la moyenne et l'écart-type du nombre de clusters détectés sur l'ensemble des patients pour chaque descripteur_{loc}. La direction du test statistique choisie lors du calcul de la valeur-p (détaillée 10.3.4), comparant chaque valeur d'un descripteur_{loc}, d'un patient, à la distribution des valeurs des patients sains pour ce même descripteur_{loc}, est reportée dans la dernière ligne des tableaux de résultats.

On pourra noter que le marqueur de fragmentation du QRS mesuré sur les unipolaires, sélectionné par l'orthogonalisation de Gram-Schmidt apparait deux fois. Ces marqueurs étant redondants, un seul a été conservé sur les deux.

PATIENTS	Fragmentation	RMS FFT	RAZ 256-512	VOLTAGE
	QRS BH	128-256 Hz Laplacien	Hz BV	BH
CT_1	0	0	0	0
CT_2	0	0	1	0
CT_3	0	0	0	1
CT_4	0	0	0	1
CT_5	0	0	0	0
CT_6	0	0	0	0
CT_7	0	0	0	0
CT_8	1	0	3	0
CT_9	5	0	0	0
CT_10	0	0	0	0
CT_11	0	0	0	0
CT_12	4	0	2	3
CT_13	2	0	0	0
CT_14	0	0	2	4
CT_15	0	0	0	0
CT_16	21	0	3	0
CT_17	0	0	0	7
CT_18	0	0	0	0
CT_19	0	0	0	2
CT_20	0	0	0	3
CT_21	2	0	0	0
CT_22	13	0	1	0
CT_23	1	0	1	0
CT_24	3	0	1	10
CT_25	7	0	0	5
CT_26	0	0	0	0
CT_27	1	0	1	3
Moyenne	2±4,8	0±0	1±0,9	1±2,5
Sens test statistique	Uni droit	Bilatéral	Uni droit	Uni gauche

FIGURE 11.5 – Nombre de clusters détectés pour chaque patient contrôlé

Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

Uni : Unilatéral, BH : Bipôle horizontal, BV : Bipôle vertical

11.4 Résultats de la stratification du risque d'être atteint de DAVD

Chaque patient est défini par 5 descripteurs_{macro} et 4 descripteurs_{loc}, soit, 9 paramètres de caractérisation (FIGURE 11.7). Un score de risque permettant d'évaluer le risque de chaque patient d'avoir une DAVD, est créé à partir de ces 9 paramètres de caractérisation.

11.4.1 Calcul du score de risque

Pour chacun des 9 paramètres de caractérisation, la valeur-p est calculée, mesurant la probabilité que la valeur d'un paramètre de caractérisation d'un patient, appartienne

11.4. Résultats de la stratification du risque d'être atteint de DAVD

Patient	Fragmentation	RMS FFT	RAZ 256-512	VOLTAGE
	QRS BH	128-256 Hz Laplacien	Hz BV	BH
DAVD_1	47	0	45	25
DAVD_2	42	0	0	12
DAVD_3	5	0	0	5
DAVD_4	25	0	47	11
DAVD_5	43	0	10	2
DAVD_6	20	0	2	0
DAVD_7	26	0	20	15
DAVD_8	40	0	2	0
DAVD_9	42	0	2	6
DAVD_10	7	0	12	6
DAVD_11	29	0	5	9
DAVD_12	38	0	15	10
DAVD_13	28	0	2	10
DAVD_14	0	0	28	1
DAVD_15	19	0	10	3
DAVD_16	25	0	10	9
Moyenne	27±14,5	0±0	13±15	8±6,4
Sens test statistique	Uni droit	Bilatéral	Uni droit	Uni gauche

FIGURE 11.6 – Nombre de clusters détectés pour chaque patient atteints de DAVD

Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

Uni : Unilatéral, BH : Bipôle horizontal, BV : Bipôle vertical

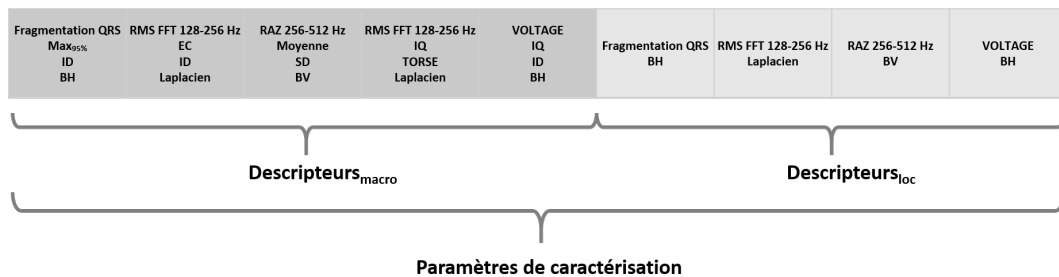


FIGURE 11.7 – Présentation des paramètres de caractérisation

Les paramètres de caractérisation sont l'ensemble des descripteurs_{macro} et des descripteurs_{loc} à partir desquels le score de risque sera calculé pour chaque patient.

à la distribution des patients contrôles, pour ce même paramètre de caractérisation. Pour chaque valeur-p inférieure à 0,05, le score est incrémenté de 1. Le score est reporté dans la dernière colonne des tableaux de résultats FIGURE 11.8, pour les patients contrôles et FIGURE 11.9, pour les patients avec DAVD. Par ailleurs, le test de probabilité appliqué au paramètre de caractérisation "RMS FFT 128-256 Hz mesuré sur les signaux laplaciens", ne peut être calculé, car aucun cluster n'a été détecté, ni pour les patients contrôles, ni pour les patients atteints de DAVD.

PATIENTS	Fragmentation	RMS FFT	RAZ 256-512	RMS FFT	VOLTAGE	Fragmentati	RMS FFT	RAZ 256-512	VOLTAGE	SCORE
	QRS	128-256 Hz	Hz	128-256 Hz	IQ					
	Max _{95%}	EC	Moyenne	IQ	ID	BH	Laplacien	BV	BH	
	ID	ID	SD	TORSE	ID					
	BH	Laplacien	BV	Laplacien	BH					
CT_1	0,50	0,15	0,62	0,15	0,19	0,80	/	0,77	0,79	0
CT_2	0,95	0,29	0,13	0,42	0,35	0,80	/	0,17	0,79	0
CT_3	0,71	0,12	0,25	0,95	0,35	0,80	/	0,77	0,29	0
CT_4	0,85	1,00	0,45	0,19	0,42	0,80	/	0,77	0,29	0
CT_5	0,94	0,42	0,52	0,12	0,95	0,80	/	0,77	0,79	0
CT_6	0,67	0,76	0,40	0,58	0,85	0,80	/	0,77	0,79	0
CT_7	0,82	0,50	0,80	0,85	0,76	0,80	/	0,77	0,79	0
CT_8	0,43	0,24	0,06	0,35	0,66	0,32	/	0,04	0,79	1
CT_9	0,33	0,35	0,88	0,50	1,00	0,10	/	0,77	0,79	0
CT_10	0,38	0,12	0,32	0,35	0,50	0,80	/	0,77	0,79	0
CT_11	0,77	0,76	0,61	0,76	0,76	0,80	/	0,77	0,79	0
CT_12	0,29	0,19	0,10	0,50	0,24	0,12	/	0,07	0,15	0
CT_13	0,50	0,24	0,27	0,29	0,42	0,20	/	0,77	0,79	0
CT_14	0,77	0,29	0,58	0,12	0,95	0,80	/	0,07	0,09	0
CT_15	0,90	0,19	0,97	0,24	0,29	0,80	/	0,77	0,79	0
CT_16	0,18	0,50	0,04	0,66	0,15	0,04	/	0,04	0,79	3
CT_17	0,88	0,66	0,98	0,42	0,85	0,80	/	0,77	0,05	0
CT_18	0,92	0,58	0,63	0,95	0,66	0,80	/	0,77	0,79	0
CT_19	0,25	0,85	0,27	1,00	0,58	0,80	/	0,77	0,22	0
CT_20	0,57	0,66	0,89	0,76	0,29	0,80	/	0,77	0,15	0
CT_21	0,06	0,95	0,19	0,66	0,24	0,20	/	0,77	0,79	0
CT_22	0,08	0,85	0,82	0,85	0,19	0,06	/	0,17	0,79	0
CT_23	0,62	0,42	0,54	0,58	0,12	0,32	/	0,17	0,79	0
CT_24	0,15	0,15	0,56	0,24	0,58	0,15	/	0,17	0,04	1
CT_25	0,10	0,35	0,28	0,15	0,15	0,07	/	0,77	0,07	0
CT_26	0,21	0,95	0,56	0,29	0,50	0,80	/	0,77	0,79	0
CT_27	0,12	0,58	0,54	0,19	0,12	0,32	/	0,17	0,15	0
Sens test statistique	Uni droit	Bilatéral	Uni droit	Bilatéral	Bilatéral	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	

FIGURE 11.8 – Affectation d'un score pour chaque patient contrôle

Le score d'un patient correspond à la probabilité que la valeur d'un paramètre de caractérisation d'un patient appartienne à la distribution des patients contrôles. Lorsque la valeur-p est inférieure à 0,05 la case est en rouge. Le score est alors incrémenté de 1 point. Le score correspond au nombre de cases rouges. Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

EC : Ecart type, IQ : Interquartile, BH : Bipôle horizontal, BV : Bipôle vertical, SD : Supérieur droit, ID : Inférieur droit, TORSE : 128 électrodes

11.4.2 Sélection d'un seuil pour la stratification

Le choix d'un seuil permet de classer les patients selon deux catégories : patients atteints de DAVD VS contrôle. Afin de choisir le meilleur seuil, la sensibilité et spécificité sont calculées pour chaque valeur de seuil possible, variant de 0 au maximum du score obtenu sur l'ensemble des patients. Ici, le score maximal obtenu est 4. La FIGURE 11.10 montre qu'un seuil supérieur ou égal à 1 permet d'obtenir une sensibilité de 93,8% et une spécificité de 88,9%.

Les résultats présentés FIGURE 11.11.A pour une valeur de seuil ≥ 1 , montrent que 3 patients (#CONT_8, #CONT_16 et #CONT_24) contrôles sont considérés atteints d'une DAVD, pour les paramètres de caractérisation sélectionnés, c'est-à-dire possé-

Patient	Fragmentation QRS	RMS FFT 128-256 Hz	RAZ 256-512 Hz	RMS FFT 128-256 Hz	VOLTAGE IQ ID BH	Fragmentation QRS BH	RMS FFT 128-256 Hz Laplacien	RAZ 256-512 Hz BV	VOLTAGE BH	SCORE
	Max _{95%} ID BH	EC ID Laplacien	Moyenne SD BV	IQ TORSE Laplacien						
DAVD_1	0,05	0,17	0,00	0,11	1,00	0,04	/	0,03	0,03	4
DAVD_2	0,05	0,17	0,25	0,80	0,14	0,04	/	0,77	0,03	2
DAVD_3	0,11	0,62	0,28	0,32	0,22	0,10	/	0,77	0,07	0
DAVD_4	0,05	0,11	0,00	0,14	0,80	0,04	/	0,03	0,03	4
DAVD_5	0,05	0,62	0,01	0,90	0,54	0,04	/	0,03	0,22	3
DAVD_6	0,11	0,14	0,05	0,14	0,17	0,05	/	0,07	0,79	2
DAVD_7	0,05	0,39	0,00	1,00	0,14	0,04	/	0,03	0,03	4
DAVD_8	0,05	0,54	0,10	1,00	0,32	0,04	/	0,07	0,79	1
DAVD_9	0,05	0,11	0,18	0,71	0,14	0,04	/	0,07	0,06	1
DAVD_10	0,05	0,46	0,00	1,00	0,27	0,07	/	0,03	0,06	2
DAVD_11	0,05	0,11	0,22	0,14	0,11	0,04	/	0,03	0,05	3
DAVD_12	0,05	0,22	0,01	0,14	0,80	0,04	/	0,03	0,04	4
DAVD_13	0,05	0,14	0,21	0,14	0,46	0,04	/	0,07	0,04	2
DAVD_14	0,13	0,27	0,00	0,71	0,14	0,80	/	0,03	0,29	2
DAVD_15	0,05	0,11	0,00	0,71	0,11	0,05	/	0,03	0,15	3
DAVD_16	0,05	0,22	0,00	0,14	0,14	0,04	/	0,03	0,05	4
Sens test statistique	Uni droit	Bilatéral	Uni droit	Bilatéral	Bilatéral	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	

FIGURE 11.9 – Affectation d'un score pour chaque patient atteints de DAVD

Le score d'un patient correspond à la probabilité que la valeur d'un paramètre de caractérisation d'un patient appartienne à la distribution des patients contrôles. Lorsque la valeur-p est inférieure à 0,05 la case est en rouge. Le score est alors incrémenté de 1 point. Le score correspond aux nombre de cases rouge. Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

EC : Ecart type, IQ : Interquartile, BH : Bipôle horizontal, BV : Bipôle vertical, SD : Supérieur droit, ID : Inférieur droit, TORSE : 128 électrodes

dant une signature électrique, en dehors de la distribution des patients contrôles. La FIGURE 11.11.B présente les résultats pour les patients avec DAVD. Un seul patient atteint de DAVD (#DAVD_3) est mal classé.

11.5 Discussion

Discussion des résultats de la sélection des descripteurs macroscopiques

Les 5 descripteurs_{macro} les plus pertinents afin de discriminer les patients contrôles des patients atteints de DAVD, ont été sélectionnés. Les deux premiers descripteurs_{macro} sont mesurés sur la partie inférieure droite du torse et le 3ème descripteurs_{macro} sur la partie supérieure droite du torse. Au total, 4 descripteurs_{macro} sur 5, mesurés sur la partie droite du torse, sont sélectionnés comme les plus discriminants pour séparer les patients contrôles des patients atteints de DAVD. Ces zones sont en corrélation avec la localisation du substrat structurel anormal propre aux DAVD, altérant principalement, le ventricule droit.

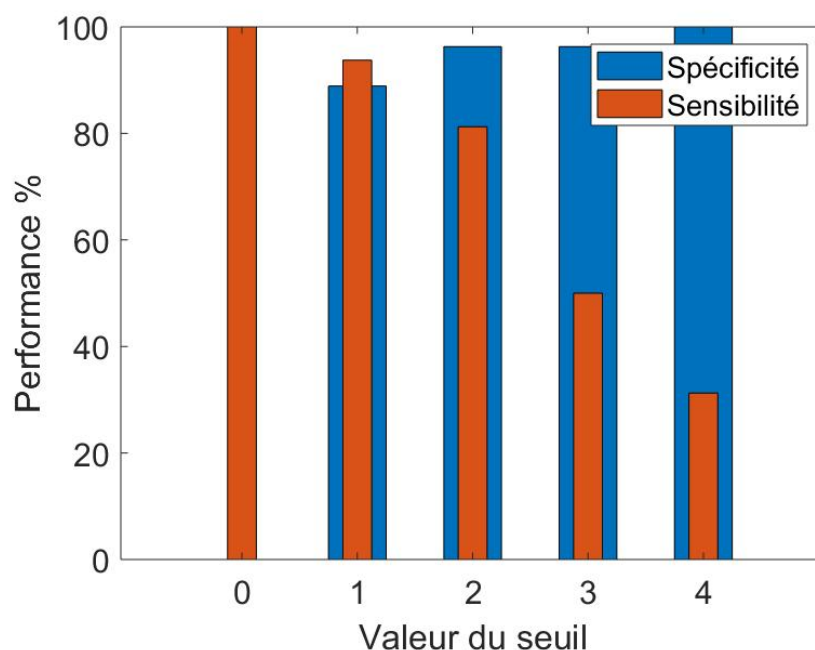


FIGURE 11.10 – Performance en termes de sensibilité et spécificité en fonction du seuil choisi

Discussion des résultats de la classification

Les résultats de cette étude, montrent que 3 patients contrôles (#CONT_8, #CONT_16 et #CONT_24) possèdent, pour les paramètres de caractérisation sélectionnés, des valeurs situées en dehors de la distribution des patients contrôles. Le patient #CONT_16 possède un bloc de branche droit prolongeant la durée de son QRS. Cependant, les blocs de branche sont liés à un trouble de la conduction et non à une anomalie structurale. Dans ce cas, les descripteurs ne permettent pas de dissocier ce trouble, des substrats structurels arythmogènes. Par ailleurs, les patient #CONT_8 et #CONT_24 (possèdent une anomalie fonctionnelle mais non structurale) sont à notre connaissance sains.

Les patients #CONT_8 et #CONT_24 ont une valeur de score de 1. Cette valeur correspond au seuil limite à partir duquel les patients atteints de DAVD sont détectés. De plus, ces deux patients sont considérés comme significativement différents pour un seul marqueur (respectivement le RAZ 256-512 Hz et le voltage), avec une valeur-p, non très significative, égale à 0,04. L'atteinte d'une pathologie telle que la DAVD ici, pour ces deux patients, est à questionner.

Le patient #DAVD_3 atteint de DAVD est classé dans les patients contrôles par cette méthode. Pourtant, les examens cliniques réalisés dans le diagnostic des DAVD,

A		B	
PATIENTS	SCORE	PATIENTS	SCORE
CT_1	0	DAVD_1	4
CT_2	0	DAVD_2	2
CT_3	0	DAVD_3	0
CT_4	0	DAVD_4	4
CT_5	0	DAVD_5	3
CT_6	0	DAVD_6	2
CT_7	0	DAVD_7	4
CT_8	1	DAVD_8	1
CT_9	0	DAVD_9	1
CT_10	0	DAVD_10	2
CT_11	0	DAVD_11	3
CT_12	0	DAVD_12	4
CT_13	0	DAVD_13	2
CT_14	0	DAVD_14	2
CT_15	0	DAVD_15	3
CT_16	3	DAVD_16	4
CT_17	0		
CT_18	0		
CT_19	0		
CT_20	0		
CT_21	0		
CT_22	0		
CT_23	0		
CT_24	1		
CT_25	0		
CT_26	0		
CT_27	0		

FIGURE 11.11 – Résultats de la classification des patients contrôles VS patients atteints de DAVD pour un seuil ≥ 1

Les cases bleues représentent un score inférieur à 1 et sont associées aux patients détectés comme "sains" par notre méthode. Les cases en orange correspondent à un score ≥ 1 et sont associées aux patients considérés comme "atteints de DAVD" par notre méthode. A : Résultat du score pour les patients contrôles. B : Résultat du score pour les patients atteints de DAVD.

Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

pour ce patient, ce sont révélés positifs, avec une mutation génétique. Aucune hypothèse actuelle ne permet de justifier la mauvaise classification de ce patient par notre méthode.

Limite

Une limite de ce travail repose sur la stabilité de la base des patients contrôles (notre base de référence), liée au nombre de patients contrôles analysés. Les résultats de cette analyse sont présentés en annexe B.

11.6 Conclusion

La DAVD est une pathologie bien connue et sa physiopathologie est bien caractérisée. Ainsi, cette population a été analysée dans le but de valider notre méthode de stratifi-

cation de la population en deux catégories, ici : patients atteints de DAVD VS patients contrôles. Les résultats de cette étude, montrent de bonnes performances de classification avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 89%. Seul un patient atteint de DAVD sur 16 et 3 patients contrôles sur 27 ont été mal classés. Ainsi, les paramètres de caractérisation sélectionnés afin de discriminer les deux groupes sont pertinents, et permettent une stratification du risque d'être atteint de DAVD, méthodologiquement robuste, et intéressante cliniquement.

Chapitre 12

Application à l'analyse des patients avec cardiomyopathies

Sommaire

12.1 Introduction	206
12.2 Matériel : rappel sur les populations d'étude	206
12.3 Résultats : conception des cartes de caractérisation électriques réduites	206
12.3.1 Classement et sélection du nombre de descripteurs macroscopiques	206
12.3.2 Analyse locale : étude du niveau de granularité 3	208
12.4 Résultats de la stratification du risque d'être atteint de CM210	
12.4.1 Calcul du score de risque	210
12.4.2 Sélection d'un seuil pour la stratification	211
12.5 Discussion	213
12.6 Conclusion	215

12.1 Introduction

Ce chapitre analyse la population de CM et présente les résultats de la classification obtenus, entre deux groupes de patients : patients avec CM VS patients contrôles.

De même que l'étude de la population de DAVD présentée dans le chapitre 11 précédent, l'étude de la population de CM, permet de valider les performances des descripteurs à discriminer les patients avec CM, des patients de la population contrôlée. Les CM incluses dans cette population possèdent de larges cicatrices aisément identifiables sur les examens d'imagerie structurels. Les cartes de caractérisation électriques (associées aux 1680 descripteurs_{macro}) de chaque patient, pour ces deux populations, sont obtenues, d'après la méthode détaillée dans le paragraphe 10.3.1. Dans ce chapitre, sont exposés les résultats des étapes suivantes :

- le classement des descripteurs_{macro} ;
- la sélection d'un sous-espace de descripteurs_{macro} ;
- l'analyse locale et le calcul du nombre de clusters ;
- la conception du score de risque ;
- la sélection d'un seuil pour la stratification.

12.2 Matériel : rappel sur les populations d'étude

La population de patients avec CM est constituée de 32 patients. Les CM incluses dans cette population sont de deux types : les CMI (14 patients sur 32) et les CMD (18 patients sur 32). Des informations complémentaires sur cette population sont renseignées chapitre 9 paragraphe 9.2.3. Le groupe contrôle est constitué de 27 patients (9.2.1).

12.3 Résultats : conception des cartes de caractérisation électriques réduites

12.3.1 Classement et sélection du nombre de descripteurs macroscopiques

Dans cette section, environ 14% de la base est conservée pour le test des performances de stratification, soient, 5 patients avec CM (#CM_28, #CM_29, #CM_30, #CM_31, et #CM_32) et 3 patients contrôles (#CONT_25, #CONT_26 et #CONT_27). Ainsi, 28 patients avec CM et 24 patients contrôles, soit 42 patients au total, sont utili-

sés pour la procédure de classement et le choix du nombre optimal de descripteurs_{macro}.

Dans un premier temps, les descripteurs_{macro} sont classés selon la méthode de Gram-Schmidt, du plus discriminant au moins discriminant, pour la classification des patients avec CM VS patients contrôles. Dans un second temps, le nombre optimal de descripteurs_{macro} permettant d'obtenir de bonnes performances de classification sur les trois types de classifieurs (RL, LDA et SVM) est sélectionné. Comme le montre la FIGURE 12.1, les meilleures performances de classification sont obtenues lorsque 11 descripteurs_{macro} sont pris en compte. Ces 11 descripteurs_{macro} sont présentés dans le tableau FIGURE 12.2.

Nombre de descripteurs	RL (%)	LDA (%)	SVM (%)	Moyenne
1	58,8	90,3	87,2	78,8
2	64,1	92,7	93,2	83,3
3	64,0	92,9	94,9	83,9
4	66,0	94,1	95,5	85,2
5	64,9	95,2	91,6	83,9
6	64,9	93,5	92,8	83,7
7	65,7	94,2	93,3	84,4
8	65,8	94,1	91,1	83,7
9	65,0	94,9	90,9	83,6
10	67,8	94,8	90,7	84,4
11	67,1	95,4	95,8	86,1
12	66,7	94,8	94,1	85,2
13	66,8	93,4	93,3	84,5
14	65,8	95,4	92,8	84,7
15	66,7	96,8	93,1	85,5

FIGURE 12.1 – Tableau des performances par validation croisée des classifieurs en fonction du nombre de descripteurs macroscopiques sélectionnés

Performance par validation croisée de chaque classifieur. Les cases rouges correspondent aux valeurs maximales de chaque colonne. RL : Régression linéaire, LDA : Analyse discriminante linéaire, SVM : Support vector machine.

Valeurs des descripteurs macroscopiques sélectionnés pour chaque patient

Les 8 patients constituant notre base de test sont maintenant pris en compte dans les prochaines étapes. Les 11 descripteurs_{macro} sont sélectionnés et leurs valeurs, pour les 27 patients contrôles FIGURE 12.3 et les 32 patients avec CM FIGURE 12.4, peuvent donc être extraites. La dernière ligne des tableaux, représente la moyenne et l'écart-type des descripteurs sur l'ensemble des patients.

	DESCRIPTEUR 1	DESCRIPTEUR 2	DESCRIPTEUR 3	DESCRIPTEUR 4	DESCRIPTEUR 5	DESCRIPTEUR 6	DESCRIPTEUR 7	DESCRIPTEUR 8	DESCRIPTEUR 9	DESCRIPTEUR 10	DESCRIPTEUR 11
Marqueurs	Maxima Locaux (s.u)	RMS FFT 128-256 Hz (mV ² .s ⁻¹)	Maxima Locaux (s.u)	Min _{loc} (s.u)	Voltage (s.u)	Maxima Locaux (s.u)	Maxima Locaux (s.u)	Fragmentation (s.u)	Maxima Locaux (s.u)	RAZ 256-512 Hz (s.u)	RAZ 128- 256 Hz (s.u)
Paramètre statistique	Maximum _{5%}	Maximum _{5%}	Ecart type	Interquartile	Médiane	Ecart type	Interquartile	Interquartile	Ecart type	Interquartile	Moyenne
Zone	SG	SD	IG	IG	SD	SG	ID	TORSE	SG	SG	ID
Type de signal	Laplacien	Laplacien	Bipôle horizontal	Bipôle vertical	Laplacien	Bipôle horizontal	Unipolaire	Bipôle horizontal	Unipolaire	Bipôle vertical	Bipôle vertical

FIGURE 12.2 – Tableau des descripteurs macroscopiques sélectionnés pour la classification des patients contrôles VS patients avec CM

SD : Supérieur droit, IG : Inférieur gauche, SG : Supérieur gauche, TORSE : 128 électrodes, s.u : sans unité

Patients	Maxima locaux	RMS FFT 128-256 Hz	Maxima locaux	Min _{loc}	VOLTAGE	Maxima locaux	Maxima locaux	Fragmentation	Maxima locaux	RAZ 256-512 Hz	RAZ 128- 256 Hz
	Max _{5%}	Max _{5%}	EC	IQ	Mediane	EC	IQ	QRS	EC	IQ	Moyenne
	SG	SD	IG	IG	SD	SG	ID	TORSE	SG	SG	ID
	Laplacien	Laplacien	BH	BV	Laplacien	BH	Unipolaire	BH	Unipolaire	BV	BV
CT_1	40,00	0,45	2,95	4,00	0,10	2,84	2,00	2,00	2,19	1,00	0,89
CT_2	43,50	0,33	3,66	2,00	0,12	4,25	4,00	2,00	2,08	1,00	0,78
CT_3	47,00	0,09	4,12	1,00	0,04	4,09	3,25	3,00	3,32	1,00	0,83
CT_4	43,65	0,50	4,63	0,00	0,11	2,69	4,50	1,00	2,06	1,00	0,24
CT_5	34,00	0,29	3,73	0,50	0,09	3,29	2,00	2,00	2,01	0,00	1,25
CT_6	43,00	0,32	5,63	1,50	0,14	3,76	3,25	3,00	3,22	1,00	1,13
CT_7	53,70	0,17	8,02	1,00	0,19	5,62	12,50	4,00	2,87	1,00	1,27
CT_8	49,00	0,06	4,75	1,00	0,20	4,31	4,50	4,00	2,06	1,00	1,47
CT_9	52,25	0,38	4,76	1,00	0,17	4,66	6,00	4,00	2,50	1,75	1,15
CT_10	44,50	0,34	3,53	1,00	0,19	4,05	3,75	1,00	2,51	1,75	0,41
CT_11	50,10	0,29	5,93	1,75	0,10	3,80	3,50	3,00	3,38	1,00	0,95
CT_12	61,50	0,08	6,37	2,00	0,14	6,34	6,00	4,00	3,84	0,00	1,05
CT_13	52,75	0,20	4,87	1,00	0,19	3,28	7,50	4,00	2,41	1,00	2,00
CT_14	67,50	0,04	5,28	3,00	0,10	4,71	6,25	3,25	2,62	1,00	2,15
CT_15	40,00	0,43	5,26	2,00	0,21	3,93	2,00	2,50	2,47	0,50	0,43
CT_16	62,00	0,32	5,89	1,50	0,35	4,53	5,00	5,00	3,61	1,00	1,11
CT_17	52,50	0,13	3,15	3,00	0,15	4,02	3,00	3,00	3,14	1,00	0,85
CT_18	42,50	0,30	4,58	2,00	0,31	2,63	5,50	2,00	2,98	1,00	1,23
CT_19	41,00	0,24	5,00	1,00	0,17	4,09	4,00	3,00	3,20	1,00	0,76
CT_20	53,00	0,12	7,40	1,00	0,11	2,92	4,75	3,00	1,99	0,25	1,20
CT_21	60,00	0,12	7,71	2,00	0,14	5,10	11,75	4,00	2,15	1,00	0,94
CT_22	71,50	0,18	6,94	2,00	0,11	5,90	7,00	4,00	2,35	1,00	1,11
CT_23	62,55	0,16	8,86	2,00	0,27	5,07	6,50	3,75	3,14	1,00	1,44
CT_24	60,00	0,10	6,65	3,00	0,10	5,41	6,00	3,00	3,78	1,00	1,57
CT_25	60,50	0,12	4,51	2,00	0,09	3,65	4,00	3,00	4,00	1,00	1,56
CT_26	48,50	0,15	7,33	3,00	0,09	6,44	4,50	3,00	4,19	1,00	1,10
CT_27	51,00	0,08	3,68	2,00	0,09	4,05	3,75	3,00	4,40	1,00	1,83
MOYENNE	51,4±9,3	0,3±0,03	5,4±1,6	1,8±0,9	0,2±0,1	4,3±1,1	5,1±2,5	3,1±1	2,9±0,7	0,9±0,4	1,1±0,5

FIGURE 12.3 – Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients contrôles

La valeur pour chaque descripteur_{macro} et pour chaque patient contrôle est reportée dans ce tableau. Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

TORSE : 128 électrodes, EC : Ecart type, IQ : Interquartile, BH : Bipôle horizontal, BV : Bipôle vertical, SD : Supérieur droit, IG : Inférieur gauche, SG : Supérieur gauche

12.3.2 Analyse locale : étude du niveau de granularité 3

Neuf descripteurs_{loc} sont étudiés pour ce troisième niveau de granularité. Les résultats de l’analyse du niveau de granularité 3 sont répertoriés dans les tableaux, FIGURE 12.5 pour les patients contrôles et FIGURE 12.6 pour les patients avec CM. Ces tableaux indiquent le nombre de clusters détectés pour chaque descripteur_{loc}, pour chaque patient. L’avant dernière ligne des tableaux, représente la moyenne et l’écart-type du nombre de clusters détectés sur l’ensemble des patients pour chaque descripteur_{loc}.

12.3. Résultats : conception des cartes de caractérisation électriques réduites

Patients	Maxima locaux	RMS FFT 128-256 Hz	Maxima locaux	Min _{loc}	VOLTAGE	Maxima locaux	Maxima locaux	Fragmentation QRS	Maxima locaux	RAZ 256-512 Hz	RAZ 128-256 Hz
	Max95% SG Laplacien	Max95% SD Laplacien	EC IG BH	IQ IG BV	Mediane SD Laplacien	EC SG BH	IQ ID Unipolaire	IQ TORSE BH	EC SG Unipolaire	IQ SG BV	Moyenne ID BV
CM_1	79,65	0,12	7,02	2,00	0,06	6,53	4,25	3,00	3,87	1,00	1,50
CM_2	70,60	0,05	8,17	2,00	0,12	3,61	3,50	3,00	4,17	2,00	1,25
CM_3	53,00	0,06	2,97	1,00	0,05	3,03	2,00	2,00	2,21	1,00	1,62
CM_4	86,20	0,07	6,68	1,75	0,02	6,31	5,00	3,00	4,19	1,00	2,45
CM_5	76,30	0,10	3,69	1,00	0,16	5,27	5,00	3,00	3,68	1,00	1,68
CM_6	88,00	0,03	3,86	1,50	0,13	6,79	5,25	4,00	3,03	1,00	2,71
CM_7	90,50	0,02	7,02	2,50	0,06	4,28	4,00	3,00	3,20	2,00	2,21
CM_8	71,10	0,31	1,58	3,00	0,21	6,65	6,00	3,00	2,64	1,00	2,04
CM_9	68,50	0,14	3,59	3,00	0,11	3,23	3,00	3,00	3,00	1,00	2,50
CM_10	69,50	0,03	3,14	2,00	0,08	3,97	7,25	3,00	3,34	1,00	1,71
CM_11	53,75	0,10	3,63	1,00	0,03	2,95	3,00	2,00	3,03	1,50	1,30
CM_12	71,00	0,05	5,11	1,50	0,05	3,43	3,00	4,00	2,37	1,00	1,58
CM_13	96,00	0,02	6,61	2,00	0,06	6,39	5,00	7,00	4,88	2,00	3,05
CM_14	83,00	0,02	4,45	2,00	0,05	5,69	7,75	4,25	3,06	1,00	2,33
CM_15	86,00	0,03	11,63	3,00	0,14	4,18	5,50	5,00	4,63	2,00	2,17
CM_16	70,00	0,04	3,93	2,00	0,11	3,43	3,00	4,00	3,64	2,00	1,04
CM_17	109,50	0,04	6,61	3,75	0,16	7,66	7,00	7,00	4,41	1,00	1,78
CM_18	82,00	0,03	4,86	3,00	0,05	5,51	7,25	4,50	2,94	2,00	1,71
CM_19	78,10	0,19	4,63	2,00	0,16	5,21	4,00	4,00	2,83	2,00	1,57
CM_20	89,65	0,03	5,83	3,00	0,18	10,59	8,25	4,00	6,69	1,00	1,42
CM_21	80,70	0,08	4,94	3,50	0,20	5,58	3,00	7,00	2,54	2,00	2,71
CM_22	81,60	0,04	4,08	3,00	0,07	4,59	8,00	6,00	2,45	1,50	2,30
CM_23	105,50	0,06	8,50	3,00	0,15	5,21	6,25	5,25	3,10	2,00	2,33
CM_24	85,50	0,02	7,41	2,50	0,13	4,34	5,50	3,75	6,10	0,50	3,32
CM_25	67,00	0,03	7,24	1,00	0,15	5,67	5,25	4,00	5,72	2,00	1,85
CM_26	75,00	0,07	4,93	1,00	0,07	4,83	4,75	4,75	2,98	1,00	1,56
CM_27	71,50	0,06	5,68	2,00	0,16	6,33	5,00	5,00	2,57	1,00	2,05
CM_28	73,80	0,09	7,43	2,00	0,13	9,95	7,00	3,00	4,32	0,75	1,86
CM_29	95,00	0,03	5,82	1,50	0,03	6,94	6,25	5,00	8,35	2,00	3,08
CM_30	99,00	0,03	7,51	2,75	0,09	5,38	4,00	7,00	2,93	1,00	2,90
CM_31	77,60	0,03	6,34	3,00	0,04	8,38	2,25	4,00	3,78	2,00	1,54
CM_32	58,60	0,08	4,14	1,00	0,09	3,22	4,00	3,00	2,65	1,50	1,83
MOYENNE	79,5±13,4	0,07±0,06	5,6±2	2,2±0,8	0,1±0,05	5,5±1,9	5±1,7	4,2±1,4	3,7±1,4	1,4±0,5	2±0,6

FIGURE 12.4 – Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients atteints de CM

La valeur pour chaque descripteur_{macro} et pour chaque patient avec CM est reportée dans ce tableau. Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test. TORSE : 128 électrodes, EC : Ecart type, IQ : Interquartile, BH : Bipôle horizontal, BV : Bipôle vertical, SD : Supérieur droit, IG : Inférieur gauche, SG : Supérieur gauche

La direction du test statistique choisie lors du calcul de la valeur-p (détaillée 10.3.4), comparant chaque valeur d'un descripteur_{loc}, d'un patient, à la distribution des valeurs des patients contrôles pour ce même descripteur_{loc}, est reportée dans la dernière ligne des tableaux de résultats.

On pourra noter que les marqueurs des maxima locaux mesurés sur les bipôles horizontaux et sur les unipolaires, sélectionnés par l'orthogonalisation de Gram-Schmidt, apparaissent tous deux, deux fois. Ces marqueurs étant redondants, un seul a été conservé sur les deux.

Patients	Maxima locaux Laplacien	RMS FFT 128-256 Hz Laplacien	Maxima locaux BH	Min _{loc} BV	VOLTAGE Laplacien	Maxima locaux Unipolaire	Fragmentation QRS BH	RAZ 256-512 Hz BV	RAZ 128- 256 Hz BV
CT_1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT_2	0	0	0	0	0	0	0	1	0
CT_3	0	0	0	0	26	0	0	0	0
CT_4	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT_5	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT_6	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT_7	0	0	0	0	0	2	0	0	0
CT_8	0	0	0	0	0	0	1	3	0
CT_9	0	0	0	0	0	0	5	0	0
CT_10	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT_11	0	0	0	0	1	0	0	0	0
CT_12	12	0	1	1	14	8	4	2	3
CT_13	0	0	0	0	0	0	2	0	1
CT_14	45	0	31	0	2	67	0	2	19
CT_15	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT_16	1	0	3	2	0	12	21	3	1
CT_17	0	0	0	0	6	0	0	0	0
CT_18	0	0	0	0	2	0	0	0	0
CT_19	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT_20	0	0	0	3	1	0	0	0	0
CT_21	0	0	0	0	0	0	2	0	2
CT_22	33	0	26	0	2	16	13	1	0
CT_23	2	0	2	6	0	0	1	1	0
CT_24	6	0	9	12	4	9	3	1	3
CT_25	3	0	3	1	6	1	7	0	0
CT_26	0	0	0	1	1	0	0	0	0
CT_27	0	0	0	3	0	0	1	1	0
MOYENNE	3,8±11	0	2,8±7,7	1,1±2,6	2,4±5,6	4,3±13,2	2,2±4,8	0,6±0,9	1,1±3,7
Sens test statistique	Uni droit	Bilatéral	Uni droit	Uni droit	Uni gauche	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit

FIGURE 12.5 – Nombre de clusters détectés pour chaque patient contrôle à partir des descripteurs locaux

Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

BH : Bipôle horizontal, BV : Bipôle vertical, Uni : Unilatéral

12.4 Résultats de la stratification du risque d'être atteint de CM

Chaque patient est défini par 11 descripteurs_{macro} et 9 descripteurs_{loc}, soit, 20 paramètres de caractérisation. Un score de risque permettant d'évaluer le risque de chaque patient d'avoir une CM, est créé à partir de ces 20 paramètres de caractérisation.

12.4.1 Calcul du score de risque

Pour chacun des 20 paramètres de caractérisation, la valeur-p est calculée mesurant la probabilité que la valeur d'un paramètre de caractérisation d'un patient appartienne à la distribution des patients contrôles pour le même paramètre de caractérisation. Pour chaque valeur-p inférieure à 0,05 le score est incrémenté de 1. Le score est reporté dans la dernière colonne des tableaux de résultats pour les patients contrôles (FIGURE 12.7)

12.4. Résultats de la stratification du risque d'être atteint de CM

Patients	Maxima locaux Laplacien	RMS FFT 128-256 Hz Laplacien	Maxima locaux BH	Min _{loc} BV	VOLTAGE Laplacien	Maxima locaux Unipolaire	Fragmentation QRS BH	RAZ 256-512 Hz BV	RAZ 128- 256 Hz BV
CM_1	46	0	37	39	19	44	1	0	1
CM_2	15	0	5	17	4	18	0	2	4
CM_3	0	0	0	1	5	0	1	10	2
CM_4	53	0	44	43	11	61	44	34	35
CM_5	28	0	25	0	0	24	1	3	3
CM_6	62	0	48	40	8	67	41	50	50
CM_7	48	0	39	38	1	56	35	13	32
CM_8	31	0	14	0	0	49	17	10	0
CM_9	38	0	37	30	1	53	23	54	25
CM_10	47	0	22	9	17	9	8	5	10
CM_11	0	0	0	0	33	0	10	13	3
CM_12	48	0	44	27	18	60	2	1	2
CM_13	55	0	44	45	0	66	22	35	32
CM_14	61	0	48	45	19	67	48	49	46
CM_15	62	0	49	36	8	68	45	17	32
CM_16	34	0	10	24	2	44	5	3	4
CM_17	50	0	40	39	3	54	33	26	30
CM_18	59	0	41	26	8	67	14	20	6
CM_19	54	0	23	6	0	60	4	9	3
CM_20	62	0	45	36	0	67	0	4	6
CM_21	31	0	14	25	0	42	10	18	25
CM_22	34	0	17	16	0	42	3	5	1
CM_23	38	0	25	34	6	42	1	31	29
CM_24	56	0	48	44	1	64	47	43	37
CM_25	34	0	28	34	13	25	0	19	6
CM_26	54	0	40	4	3	42	16	4	7
CM_27	28	0	32	2	0	60	4	0	19
CM_28	31	0	27	0	11	1	4	2	1
CM_29	59	0	42	43	6	65	35	34	43
CM_30	53	0	35	25	1	59	34	33	34
CM_31	58	0	39	34	36	41	14	0	6
CM_32	14	0	5	4	6	3	2	0	9
MOYENNE	42±17,5	0,00	30,2±15,2	23,2±16,7	7,15±9,3	44,3±22,5	16,4±16,6	17,1±16,7	17±16
Sens test statistique	Uni droit	Bilatéral	Uni droit	Uni droit	Uni gauche	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit

FIGURE 12.6 – Nombre de clusters détectés pour chaque patient avec CM à partir des descripteurs locaux

Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

BH : Bipôle horizontal, BV : Bipôle vertical, Uni : Unilatéral

et les patients avec CM (FIGURE 12.8). Par ailleurs, le test de probabilité appliqué au paramètre de caractérisation "RMS FFT 128-256 Hz mesuré sur les signaux laplaciens", ne peut être calculé, car aucun cluster n'a été détecté, ni pour les patients contrôles, ni pour les patients avec CM.

12.4.2 Sélection d'un seuil pour la stratification

Le choix d'un seuil permet de classer les patients selon deux catégories : patients avec CM VS patients contrôles. Afin de choisir le meilleur seuil, la sensibilité et spécificité sont calculées pour chaque valeur de seuil possible, variant du minimum au maximum du score obtenu sur l'ensemble des patients, ici ce minimum vaut 0 et le maximum

Patients	Maxima	RMS FFT	Maxima	Min _{loc}	VOLTAGE	Maxima	Maxima	Fragmentation	Maxima	RAZ	RAZ	Maxima	RMS FFT	Maxima	Min _{loc}	VOLTAGE	Maxima	Fragmentatio	RAZ	RAZ	SCORE
	locaux Max _{5%} SG Laplacien	128-256 Hz Max _{5%} SD Laplacien	locaux EC IG BV	IQ IG BV	Mediane SD Laplacien	locaux EC SG BH	locaux IQ ID Unipolaire	QRS IQ TORSE BH	locaux EC SG Unipolaire	256-512 Hz IQ SG BV	128-256 Hz Moyenne ID BV	locaux Laplacien	128-256 Hz Laplacien	locaux BH	BV	Laplacien	locaux Unipolaire	n QRS BH	256-512 Hz BV	128-256 Hz BV	
CT_1	0.88	0.14	0.15	0.11	0.29	0.19	0.15	0.25	0.34	0.93	0.70	0.74	/	0.74	0.76	0.80	0.74	0.80	0.77	0.73	0
CT_2	0.79	0.15	0.30	0.65	0.48	0.98	0.76	0.25	0.28	0.93	0.78	0.74	/	0.74	0.76	0.80	0.74	0.80	0.17	0.73	0
CT_3	0.68	0.76	0.45	0.37	0.06	0.86	0.32	0.90	0.58	0.93	0.74	0.74	/	0.74	0.76	0.04	0.74	0.80	0.77	0.73	1
CT_4	0.79	0.43	0.65	0.11	0.33	0.15	1.00	0.12	0.27	0.93	0.97	0.74	/	0.74	0.76	0.80	0.74	0.80	0.77	0.73	0
CT_5	0.96	0.40	0.32	0.14	0.08	0.36	0.15	0.25	0.24	0.05	0.40	0.74	/	0.74	0.76	0.80	0.74	0.80	0.77	0.73	0
CT_6	0.81	0.94	0.87	0.80	0.52	0.63	0.32	0.90	0.68	0.93	0.51	0.74	/	0.74	0.76	0.80	0.74	0.80	0.77	0.73	0
CT_7	0.41	0.84	0.11	0.37	0.79	0.22	0.12	0.27	0.97	0.93	0.39	0.74	/	0.74	0.76	0.80	0.12	0.80	0.77	0.73	0
CT_8	0.60	0.75	0.70	0.37	0.88	0.97	1.00	0.27	0.27	0.93	0.24	0.74	/	0.74	0.76	0.80	0.74	0.32	0.04	0.73	1
CT_9	0.46	0.77	0.71	0.37	0.71	0.72	0.49	0.27	0.59	0.05	0.49	0.74	/	0.74	0.76	0.80	0.74	0.10	0.77	0.73	0
CT_10	0.76	0.72	0.26	0.37	0.85	0.84	0.53	0.12	0.60	0.05	0.94	0.74	/	0.74	0.76	0.80	0.74	0.80	0.77	0.73	0
CT_11	0.55	0.11	0.73	0.95	0.25	0.66	0.42	0.90	0.53	0.93	0.66	0.74	/	0.74	0.76	0.32	0.74	0.80	0.77	0.73	0
CT_12	0.15	0.64	0.54	0.65	0.57	0.07	0.49	0.27	0.22	0.05	0.57	0.05	/	0.16	0.17	0.06	0.09	0.12	0.07	0.04	1
CT_13	0.44	0.92	0.76	0.37	0.82	0.36	0.19	0.27	0.51	0.93	0.04	0.74	/	0.74	0.76	0.80	0.74	0.20	0.77	0.10	1
CT_14	0.05	0.24	0.95	0.20	0.21	0.69	0.35	0.65	0.70	0.93	0.02	0.03	/	0.74	0.76	0.19	0.03	0.80	0.07	0.02	5
CT_15	0.88	0.84	0.94	0.65	0.90	0.75	0.15	0.41	0.56	0.12	0.93	0.74	/	0.74	0.76	0.80	0.74	0.80	0.77	0.73	0
CT_16	0.14	0.99	0.75	0.80	0.95	0.81	0.76	0.11	0.35	0.93	0.52	0.16	/	0.08	0.10	0.80	0.05	0.04	0.04	0.10	2
CT_17	0.45	0.29	0.18	0.20	0.67	0.81	0.24	0.90	0.76	0.93	0.73	0.74	/	0.74	0.76	0.08	0.74	0.80	0.77	0.73	0
CT_18	0.82	0.42	0.63	0.65	0.94	0.14	0.66	0.25	0.92	0.93	0.42	0.74	/	0.74	0.76	0.19	0.74	0.80	0.77	0.73	0
CT_19	0.86	0.03	0.82	0.37	0.75	0.87	0.76	0.90	0.70	0.93	0.79	0.74	/	0.74	0.76	0.80	0.74	0.80	0.77	0.73	1
CT_20	0.43	0.16	0.22	0.37	0.43	0.22	0.85	0.90	0.23	0.09	0.45	0.74	/	0.74	0.07	0.32	0.74	0.80	0.77	0.73	0
CT_21	0.19	0.54	0.16	0.65	0.62	0.45	0.15	0.27	0.32	0.93	0.67	0.74	/	0.74	0.76	0.80	0.74	0.20	0.77	0.06	0
CT_22	0.02	0.19	0.34	0.65	0.38	0.14	0.24	0.27	0.46	0.93	0.52	0.04	/	0.04	0.76	0.19	0.04	0.06	0.17	0.73	4
CT_23	0.13	0.97	0.04	0.65	0.92	0.46	0.29	0.66	0.76	0.93	0.25	0.12	/	0.12	0.80	0.74	0.32	0.17	0.73	2	0
CT_24	0.19	0.54	0.44	0.20	0.18	0.30	0.49	0.90	0.25	0.93	0.18	0.07	/	0.05	0.03	0.12	0.07	0.15	0.17	0.04	2
CT_25	0.17	0.26	0.59	0.65	0.12	0.56	0.76	0.90	0.15	0.93	0.18	0.09	/	0.08	0.17	0.08	0.16	0.07	0.77	0.73	0
CT_26	0.62	0.45	0.24	0.20	0.10	0.05	1.00	0.90	0.10	0.93	0.53	0.74	/	0.74	0.17	0.32	0.74	0.80	0.77	0.73	0
CT_27	0.22	0.65	0.30	0.65	0.15	0.84	0.53	0.90	0.06	0.93	0.07	0.74	/	0.74	0.07	0.80	0.74	0.32	0.17	0.73	0
Sens test statistique	Uni droit	Bilatéral	Bilatéral	Bilatéral	Uni gauche	Bilatéral	Bilatéral	Bilatéral	Bilatéral	Bilatéral	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit

FIGURE 12.7 – Affectation d'un score pour chaque patient contrôlé

Le score d'un patient correspond à la probabilité que la valeur d'un paramètre de caractérisation d'un patient appartienne à la distribution des patients contrôlés. Lorsque la valeur-p est inférieure à 0,05 la case est en rouge. Le score est alors incrémenté de 1 point. Le score correspond au nombre de cases rouges. Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test. TORSE : 128 électrodes, EC : Ecart type, IQ : Interquartile, BH : Bipôle horizontal, BH : Bipôle vertical, SD : Supérieur droit, IG : Inférieur gauche, SG : Supérieur gauche

Patients	Maxima	RMS FFT	Maxima	Min _{loc}	VOLTAGE	Maxima	Maxima	Fragmentation	Maxima	RAZ	RAZ	Maxima	RMS FFT	Maxima	Min _{loc}	VOLTAGE	Maxima	Fragmentatio	RAZ	RAZ	SCORE
	locaux Max _{5%} SG Laplacien	128-256 Hz Max _{5%} SD Laplacien	locaux EC IG BV	IQ IG BV	Mediane SD Laplacien	locaux EC SG BH	locaux IQ ID Unipolaire	QRS IQ TORSE BH	locaux EC SG Unipolaire	256-512 Hz IQ SG BV	128-256 Hz Moyenne ID BV	locaux Laplacien	128-256 Hz Laplacien	locaux BH	BV	Laplacien	locaux Unipolaire	n QRS BH	256-512 Hz BV	128-256 Hz BV	
CM_1	0.00	0.08	0.32	0.65	0.07	0.04	0.90	0.90	0.21	0.93	0.22	0.02	/	0.02	0.03	0.05	0.03	0.32	0.77	0.10	7
CM_2	0.03	0.21	0.10	0.65	0.45	0.54	0.42	0.90	0.10	0.03	0.40	0.04	/	0.06	0.03	0.12	0.03	0.80	0.07	0.03	6
CM_3	0.43	0.02	0.15	0.37	0.07	0.25	0.15	0.25	0.36	0.93	0.15	0.74	/	0.74	0.17	0.11	0.74	0.32	0.03	0.06	2
CM_4	0.00	0.22	0.43	0.95	0.05	0.07	0.76	0.90	0.10	0.93	0.00	0.02	/	0.02	0.03	0.07	0.03	0.04	0.03	0.02	9
CM_5	0.01	0.88	0.31	0.37	0.69	0.36	0.76	0.90	0.31	0.93	0.12	0.04	/	0.04	0.76	0.80	0.03	0.32	0.04	0.04	6
CM_6	0.00	0.32	0.36	0.80	0.50	0.03	0.71	0.27	0.87	0.93	0.00	0.02	/	0.02	0.03	0.07	0.03	0.04	0.03	0.02	10
CM_7	0.00	0.92	0.32	0.23	0.07	0.99	0.29	0.90	0.60	0.03	0.01	0.02	/	0.02	0.03	0.03	0.03	0.04	0.03	0.02	10
CM_8	0.02	0.27	0.03	0.20	0.91	0.04	0.49	0.90	0.72	0.93	0.03	0.04	/	0.04	0.76	0.80	0.03	0.05	0.03	0.73	9
CM_9	0.04	0.92	0.28	0.20	0.45	0.34	0.24	0.90	0.90	0.93	0.00	0.03	/	0.02	0.03	0.32	0.03	0.04	0.03	0.02	9
CM_10	0.03	0.49	0.18	0.65	0.07	0.77	0.21	0.90	0.57	0.93	0.11	0.02	/	0.04	0.04	0.05	0.07	0.07	0.03	0.03	7
CM_11	0.40	0.78	0.29	0.37	0.05	0.23	0.24	0.25	0.87	0.07	0.36	0.74	/	0.74	0.76	0.04	0.74	0.07	0.03	0.04	3
CM_12	0.02	0.26	0.87	0.80	0.07	0.44	0.24	0.27	0.48	0.93	0.17	0.02	/	0.02	0.03	0.05	0.03	0.20	0.17	0.06	6
CM_13	0.00	0.03	0.45	0.65	0.07	0.06	0.76	0.10	0.01	0.03	0.00	0.02	/	0.02	0.03	0.80	0.03	0.04	0.03	0.02	12
CM_14	0.00	0.40	0.57	0.65	0.07	0.20	0.17	0.12	0.84	0.93	0.01	0.02	/	0.02	0.03	0.05	0.03	0.04	0.03	0.02	10
CM_15	0.00	0.66	0.00	0.20	0.50	0.93	0.66	0.11	0.03	0.03	0.02	0.02	/	0.02	0.03	0.07	0.03	0.04	0.03	0.02	12
CM_16	0.03	0.89	0.38	0.65	0.40	0.44	0.24	0.27	0.33	0.03	0.58	0.03	/	0.04	0.03	0.19	0.03	0.10	0.04	0.03	8
CM_17	0.00	0.01	0.45	0.13	0.69	0.00	0.24	0.10	0.05	0.93	0.09	0.02	/	0.02	0.03	0.14	0.03	0.04	0.03	0.02	10
CM_18	0.00	0.29	0.75	0.20	0.07	0.26	0.21	0.12	0.96	0.03	0.11	0.02	/	0.02	0.03	0.07	0.03	0.05	0.03	0.03	9
CM_19	0.00	0.38	0.65	0.65	0.69	0.39	0.76	0.27	0.92	0.03	0.18	0.02	/	0.04	0.04	0.80	0.03	0.12	0.03	0.04	8
CM_20	0.00	0.57	0.78	0.20	0.77	0.00	0.17	0.27	0.90	0.93	0.27	0.02	/	0.02	0.03	0.80	0.03	0.80	0.03	0.03	9
CM_21	0.00	0.73	0.79	0.13	0.87	0.24	0.24	0.10	0.63	0.03	0.00	0.04	/	0.04	0.03	0.80	0.03	0.07	0.03	0.02	9
CM_22	0.00	0.88	0.43	0.20	0.07	0.77	0.17	0.10	0.54	0.07	0.01	0.03	/	0.04	0.03	0.80	0.03	0.15	0.03	0.10	7
CM_23	0.00	0.02	0.06	0.20	0.69	0.39	0.35	0.10	0.80	0.03	0.01	0.03	/	0.04	0.03	0.08	0.03	0.32	0.03	0.02	10
CM_24	0.00	0.41	0.22	0.31	0.50	0.95	0.66	0.56	0.00	0.12	0.00	0.02	/	0.02	0.03	0.32	0.03	0.04	0.03	0.02	10
CM_25	0.06	0.30	0.26	0.37	0.69	0.20	0.71	0.27	0.00	0.03	0.07	0.03	/	0.03	0.03	0.07	0.03	0.80	0.03	0.03	8
CM_26	0.01	0.67	0.79	0.37	0.07	0.61	0.85	0.12	0.92	0.93	0.19	0.02	/	0.02	0.05	0.14	0.03	0.05	0.03	0.03	7
CM_27	0.02	0.19	0.85	0.65	0.69	0.07	0.76	0.11	0.66	0.93	0.03	0.04	/	0.02	0.10	0.80	0.03	0.12	0.77	0.02	6
CM_28	0.01	0.95	0.21	0.65	0.50	0.00	0.24	0.90	0.07	0.14	0.06	0.04	/	0.03	0.76	0.07	0.16				

vaut 12. La FIGURE 12.9 montre qu'un seuil supérieur ou égal à 3 permet d'obtenir une sensibilité de 93,8% et une spécificité de 92,6%.

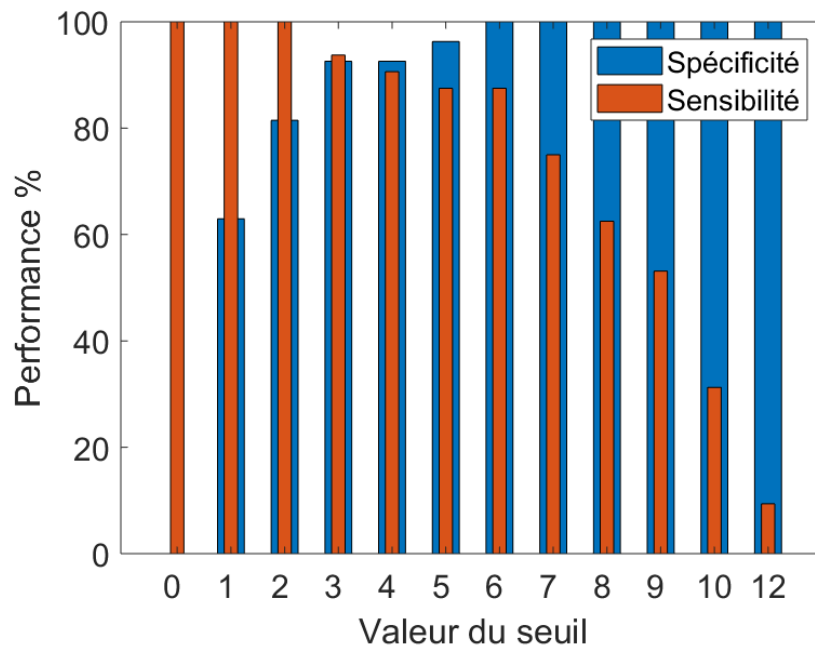


FIGURE 12.9 – Performance en termes de sensibilité et de spécificité de la classification en fonction du seuil choisi

Les résultats présentés FIGURE 12.10.A, montrent que 2 patients (#CONT_14 et #CONT_22) contrôles sont considérés atteints de CM. La FIGURE 12.10.B présente les résultats pour les patients avec CM. Dans cette catégorie, 2 patients (#CM_3 et #CM_32) sont mal classés.

12.5 Discussion

Discussion des résultats de la classification

Les résultats de cette étude montrent que 2 patients contrôles (#CONT_14 et #CONT_22) possèdent, pour les paramètres de caractérisation sélectionnés, des valeurs situées en dehors de la distribution des patients contrôles. Après l'obtention de ces résultats, le patient #CONT_14 a réalisé des examens cliniques complémentaires (ECG et test d'effort) et une activité électrique anormale a été détectée. Par ailleurs, le patient #CONT_22 est à notre connaissance sain.

Les patients #CM_3 et #CM_32 avec des CM sont tous deux mal classés par la méthode qui les classe comme sains. Les patients #CM_3 et #CM_32 sont âgés

A		B	
PATIENTS	SCORE	PATIENTS	SCORE
CT_1	0	CM_1	7
CT_2	0	CM_2	6
CT_3	1	CM_3	2
CT_4	0	CM_4	9
CT_5	0	CM_5	6
CT_6	0	CM_6	10
CT_7	0	CM_7	10
CT_8	1	CM_8	9
CT_9	0	CM_9	9
CT_10	0	CM_10	7
CT_11	0	CM_11	3
CT_12	1	CM_12	6
CT_13	1	CM_13	12
CT_14	5	CM_14	10
CT_15	0	CM_15	12
CT_16	2	CM_16	8
CT_17	0	CM_17	10
CT_18	0	CM_18	9
CT_19	1	CM_19	8
CT_20	0	CM_20	9
CT_21	0	CM_21	9
CT_22	4	CM_22	7
CT_23	2	CM_23	10
CT_24	2	CM_24	10
CT_25	0	CM_25	8
CT_26	0	CM_26	7
CT_27	0	CM_27	6
		CM_28	4
		CM_29	12
		CM_30	9
		CM_31	10
		CM_32	2

FIGURE 12.10 – Résultats de la classification des patients contrôles VS patients avec CM pour un seuil égal 3

Les cases bleues représentent un score < 3 et sont associées aux patients détectés comme "sains" par notre méthode. Les cases en orange représentent un score ≥ 3 et sont associées aux patients détectés "avec CM" par notre méthode. A : Résultat du score pour les patients contrôles. B : Résultat du score pour les patients avec CM.

respectivement de 37 et 38 ans, pour une moyenne d'âge de la population de CM de 60 ± 12 ans. La corrélation entre la valeur du score et l'âge des patients sera à étudier sur des populations plus grandes.

Par ailleurs, les valeurs de score des patients, #CM_6 et #CM_13, présentant un BBG sont respectivement égales à 10 et 12. Ces scores sont supérieurs à la valeur moyenne du score des patients avec CM égale à $8,0 \pm 2,6$. Egalement le patient contrôle #CONT_16 avec un BBD a un score de 2, supérieur à la moyenne des scores des

patients contrôles égale à $0,7 \pm 1,3$. Les blocs de branches pourraient être corrélés à une valeur de score de risque plus élevée, que les patients sans bloc de branche.

Limite

Une limite de ce travail repose sur la stabilité de la base des patients contrôles, liée au nombre de patients contrôles analysés. Les résultats de cette analyse sont présentés en annexe B.

12.6 Conclusion

Les CMI et les CMD possèdent des zones altérées du myocarde, aisément visibles par les techniques d'imagerie structurelles standards. Cette population constitue donc une base de validation de notre méthodologie intéressante pour ce travail. Les résultats de cette étude, comparant les valeurs issues de descripteurs sélectionnés afin de discriminer les deux groupes de patients : CM VS contrôles, montrent de bonnes performances de classification avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 93%. Seulement 2 patient avec CM sur 32 et 2 patients contrôles sur 27 ont été mal classés. Ainsi, les paramètres de caractérisation sélectionnés afin de discriminer les deux groupes sont pertinents et permettent une stratification du risque d'avoir une CM, robuste.

Chapitre 13

Application à l'analyse des patients atteints du syndrome de Brugada

Sommaire

13.1 Introduction	218
13.2 Matériel : rappel sur les populations d'étude	218
13.3 Résultats : conception des cartes de caractérisation électriques réduites	218
13.3.1 Classement et sélection du nombre de descripteurs macroscopiques	218
13.3.2 Analyse locale : étude du niveau de granularité 3	220
13.4 Résultats de la stratification du risque d'être atteint du BrS221	
13.4.1 Calcul du score de risque	221
13.4.2 Sélection d'un seuil pour la stratification	222
13.5 Discussion	223
13.6 Conclusion	227

13.1 Introduction

Ce chapitre analyse la population atteinte du BrS et présente les résultats de la classification obtenus, entre deux groupes de patients : patients atteints du BrS VS patients contrôles.

L'étude de cette population permettra de tester les performances des descripteurs à caractériser les substrats micro-structurels anormaux localisés près du RVOT, propres à cette pathologie. Les cartes de caractérisation électriques (associées aux 1680 descripteurs_{macro}) de chaque patient, pour ces deux populations, sont obtenues, d'après la méthode détaillée dans le paragraphe 10.3.1. Dans ce chapitre, sont exposés les résultats des étapes suivantes :

- le classement des descripteurs_{macro} ;
- la sélection d'un sous-espace de descripteurs_{macro} ;
- l'analyse locale et le calcul du nombre de clusters ;
- la conception du score de risque ;
- la sélection d'un seuil pour la stratification.

13.2 Matériel : rappel sur les populations d'étude

La population de BrS est constituée de 21 patients. 15 patients sont asymptomatiques et 6 patients (*#BrS_1*, *#BrS_4*, *#BrS_7*, *#BrS_11*, *#BrS_15* et *#BrS_16*) ont déclenché des épisodes de FV. Les détails de cette population de données sont renseignés chapitre 9 paragraphe 9.2.4. La population contrôle est constituée de 27 patients (paragraphe 9.2.1).

13.3 Résultats : conception des cartes de caractérisation électriques réduites

13.3.1 Classement et sélection du nombre de descripteurs macroscopiques

Dans cette section, 5 patients de la base sont conservés pour le test des performances de stratification, soient, 2 patients atteints du BrS (*#BrS_20* et *#BrS_21*) et 3 patients contrôles (*#CONT_25*, *#CONT_26* et *#CONT_27*). Ainsi, 19 patients atteints du BrS et 24 patients contrôles, soit 43 patients au total, sont utilisés pour la procédure

de classement et le choix du nombre optimal de descripteurs_{macro}.

Dans un premier temps les descripteurs_{macro} sont classés selon la méthode de Gram-Schmidt, du plus discriminant au moins discriminant, pour la classification des patients atteints du BrS VS patients contrôles. Dans un second temps, le nombre optimal de descripteurs_{macro} permettant d'obtenir de bonnes performances de classification sur les trois types de classifieurs (RL, LDA et SVM) est sélectionné. Comme le montre la FIGURE 13.1, les meilleures performances de classification sont obtenues lorsque 11 descripteurs_{macro} sont pris en compte. Ces 11 descripteurs_{macro} sont présentés dans le tableau FIGURE 13.2.

Nombre de descripteurs	RL (%)	LDA (%)	SVM (%)	Moyenne
1	56,6	79,5	78,7	71,6
2	55,8	86,8	88,8	77,1
3	62,8	90,8	85,1	79,6
4	61,1	90,7	89,8	80,5
5	64,1	91,5	92,7	82,8
6	63,2	96,0	98,7	85,9
7	60,1	97,6	95,9	84,5
8	60,8	97,8	97,6	85,4
9	59,9	95,8	99,2	85,0
10	60,1	95,0	99,3	84,8
11	63,3	96,9	99,1	86,4
12	62,1	96,5	97,7	85,4
13	63,1	93,9	97,6	84,9
14	66,7	95,0	97,1	86,3
15	65,4	95,1	97,0	85,8

FIGURE 13.1 – Tableau des performances par validation croisée des classifieurs en fonction du nombre de descripteurs macroscopiques sélectionnés
 RL : Régression linéaire, LDA : Analyse discriminante linéaire, SVM : Support vector machine.

	DESCRIPTEUR 1	DESCRIPTEUR 2	DESCRIPTEUR 3	DESCRIPTEUR 4	DESCRIPTEUR 5	DESCRIPTEUR 6	DESCRIPTEUR 7	DESCRIPTEUR 8	DESCRIPTEUR 9	DESCRIPTEUR 10	DESCRIPTEUR 11
Marqueurs	Maxima locaux (s.u)	Durée QRSf (ms)	RAZ 256-512 Hz (s.u)	Maxima locaux (s.u)	Kurtosis 256-512 Hz (s.u)	Kurtosis 128-256 Hz (s.u)	Durée QRSf (ms)	Fragmentation (s.u)	Min _{loc} (s.u)	Voltage (s.u)	Fragmentation (s.u)
Paramètre statistique	Ecart type	Ecart type	Interquartile	Interquartile	Maximum _{95%}	Minimum _{5%}	Ecart type	Ecart type	Minimum _{5%}	Médiane	Maximum _{95%}
Zone	IG	IG	ID	IG	SG	SG	SD	SG	TORSE	TORSE	TORSE
Type de signal	Unipolaire	Unipolaire	Laplacien	Bipôle horizontal	Laplacien	Bipôle vertical	Bipôle vertical	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire

FIGURE 13.2 – Tableau des descripteurs macroscopiques sélectionnés pour la classification des patients contrôles versus patients BrS
 SD : Supérieur droit, IG : Inférieur gauche, SG : Supérieur gauche, TORSE : 128 électrodes, s.u : sans unité

Valeurs des descripteurs macroscopiques sélectionnés pour chaque patient

Les 5 patients constituant notre base de test sont maintenant pris en compte dans les prochaines étapes. Les 11 descripteurs_{macro} ont été sélectionnés et leurs valeurs, pour les 27 patients contrôles FIGURE 13.3, et les 21 patients atteints du BrS FIGURE 13.4, peuvent donc être extraites. La dernière ligne des tableaux, représente la moyenne et l'écart-type des descripteurs sur l'ensemble des patients.

PATIENTS	Maxima locaux	Durée QRS	RAZ	Maxima locaux	Kurtosis	Kurtosis	Durée	Fragmentation QRS	Min _{loc}	Voltage	Fragmentation QRS
	EC IG Unipolaire	EC IG Unipolaire	256-512 Hz IQ ID Laplacien	IQ IG BH	256-512 Hz Max _{95%} SG Laplacien	128 - 256 Hz Min _{5%} SG BV	QRS EC SD BV	EC SG Unipolaire	Min _{loc} Min _{5%} TORSE Unipolaire	Median TORSE Unipolaire	Max _{95%} TORSE Unipolaire
CT_1	3,38	6,02	1,00	4,25	11,96	4,83	5,07	1,14	1,50	0,86	12,00
CT_2	3,13	10,18	1,00	6,75	23,66	4,61	4,90	1,09	3,00	1,45	13,00
CT_3	4,00	6,81	1,00	6,25	16,71	3,77	6,35	1,81	2,00	1,29	14,00
CT_4	3,13	5,38	1,00	5,00	37,10	5,05	7,34	1,03	2,00	1,08	11,00
CT_5	2,17	7,57	1,00	4,00	26,51	4,10	3,79	1,22	3,00	1,21	11,00
CT_6	2,91	8,14	1,50	7,25	19,69	4,96	8,04	2,03	2,00	1,07	14,00
CT_7	4,33	8,83	0,75	13,00	26,86	4,57	7,22	1,86	4,00	1,10	16,00
CT_8	3,06	7,21	1,25	6,25	19,34	5,00	4,24	1,04	3,00	0,95	15,45
CT_9	3,08	5,37	0,50	5,00	25,90	4,91	10,68	1,34	3,00	1,26	17,00
CT_10	3,54	4,06	1,00	4,75	30,63	4,87	7,63	2,02	2,00	0,89	14,00
CT_11	2,10	2,93	1,50	7,00	20,17	7,66	8,55	1,77	3,00	0,88	15,55
CT_12	3,05	9,75	0,50	7,50	12,05	4,70	4,81	1,57	3,00	0,69	16,00
CT_13	3,21	7,91	1,00	8,00	20,61	6,92	7,84	2,31	2,00	1,08	18,00
CT_14	3,20	5,17	1,00	6,25	23,62	4,46	11,07	2,43	4,00	0,67	16,00
CT_15	2,28	4,96	1,25	8,00	15,67	5,17	7,74	1,22	2,00	1,32	11,00
CT_16	2,87	10,72	2,00	10,00	37,72	4,74	16,13	1,69	3,00	1,37	20,60
CT_17	2,82	8,87	0,00	4,25	18,93	3,78	8,26	2,49	3,00	0,79	13,00
CT_18	2,06	5,96	1,00	6,00	18,48	5,20	11,56	1,74	1,00	1,15	13,00
CT_19	2,31	7,31	1,00	5,00	12,72	3,68	9,93	2,05	2,00	0,88	14,00
CT_20	2,06	4,88	1,00	7,00	25,78	6,44	12,43	2,55	4,00	0,70	19,00
CT_21	5,19	4,94	1,00	12,25	22,81	3,56	7,07	1,23	4,00	0,93	16,00
CT_22	3,19	2,70	1,00	7,00	36,24	4,99	8,45	1,99	4,00	0,88	18,00
CT_23	1,90	10,25	1,00	10,00	26,60	4,87	6,46	1,81	4,00	1,07	16,00
CT_24	3,32	5,21	1,00	9,25	18,00	5,64	12,73	1,78	4,10	0,51	17,00
CT_25	4,07	6,22	1,00	5,00	14,11	4,97	16,42	2,46	3,00	0,65	18,00
CT_26	2,96	5,12	1,25	12,25	21,15	5,46	30,28	1,49	4,00	0,72	13,00
CT_27	2,70	1,20	1,00	7,00	14,37	5,21	10,18	2,50	4,00	0,56	17,00
Moyenne	3,04±0,8	6,43±2,4	1,02±0,4	7,19±2,5	22,13±7,3	4,97±0,9	9,45±5,3	1,77±0,5	2,95±0,9	0,96±0,3	15,13±2,5

FIGURE 13.3 – Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients contrôles

La valeur pour chaque descripteur_{macro} et pour chaque patient contrôle est reportée dans ce tableau. Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

TORSE : 128 électrodes, EC : Ecart type, IQ : Interquartile, BH : Bipôle horizontal, BV : Bipôle vertical, SD : Supérieur droit, ID : Inférieur droit, IG : Inférieur gauche, SG : Supérieur gauche

13.3.2 Analyse locale : étude du niveau de granularité 3

Dix descripteurs_{loc} sont étudiés pour ce troisième niveau de granularité. Les résultats de l'analyse du niveau de granularité 3 sont répertoriés dans les tableaux, FIGURE 13.5 pour les patients contrôles, FIGURE 13.6 pour les patients atteints du BrS. Ces tableaux indiquent le nombre de clusters détectés pour chaque descripteur_{loc}, pour chaque patient. L'avant dernière ligne des tableaux, représente la moyenne et l'écart-type du nombre de clusters détectés sur l'ensemble des patients pour chaque descripteurs_{loc}. La direction du test statistique choisie lors du calcul de la valeur-p (détaillée 10.3.4) dans le calcul du nombre de clusters, est reportée dans la dernière ligne des tableaux

13.4. Résultats de la stratification du risque d'être atteint du BrS

Patient	Maxima locaux	Durée QRS	RAZ	Maxima locaux	Kurtosis	Kurtosis	Durée	Fragmentation QRS	Min _{loc}	Voltage	Fragmentation QRS
	EC IG Unipolaire	EC IG Unipolaire	256-512 Hz IQ ID Laplacien	IQ IG BH	256-512 Hz Max _{55%} SG Laplacien	128 - 256 Hz Min _{5%} SG BV	QRS EC SD BV	EC SG Unipolaire	Min _{5%} TORSE Unipolaire	Median TORSE Unipolaire	Max _{55%} TORSE Unipolaire
BrS_1	5,14	9,19	1,25	7,75	17,06	4,93	13,19	2,50	3,00	0,83	18,00
BrS_2	3,27	15,37	2,00	5,00	22,86	4,93	12,84	2,56	4,00	1,12	20,00
BrS_3	5,78	6,10	2,50	7,25	21,31	5,74	25,04	3,29	4,00	0,67	21,00
BrS_4	2,99	15,17	2,00	6,00	11,97	6,48	6,07	1,60	2,00	1,29	14,45
BrS_5	5,66	13,59	1,00	10,00	16,23	3,92	11,55	2,83	4,00	0,81	18,65
BrS_6	3,62	13,41	1,00	7,50	22,95	6,37	14,61	2,74	4,00	1,20	18,25
BrS_7	4,80	17,14	2,00	5,00	23,75	5,31	10,13	2,08	3,00	0,91	18,00
BrS_8	6,09	7,73	1,50	8,00	15,15	4,58	12,27	2,10	4,00	0,57	17,00
BrS_9	4,94	12,08	1,50	7,00	23,40	4,47	13,37	1,53	2,00	1,19	17,00
BrS_10	5,67	19,55	1,00	12,50	22,72	5,52	26,03	1,74	4,00	0,99	17,00
BrS_11	3,94	15,85	1,50	4,25	20,31	3,52	7,55	1,18	5,00	0,98	16,00
BrS_12	4,08	5,29	2,00	8,75	22,16	5,08	12,51	3,47	5,00	0,62	17,00
BrS_13	3,84	15,10	0,50	8,25	15,33	6,10	17,05	1,43	3,00	1,18	14,00
BrS_14	5,69	11,86	2,00	8,00	14,30	5,18	11,70	1,44	4,00	1,31	14,00
BrS_15	4,70	4,09	2,00	4,75	20,04	4,90	21,60	4,38	3,00	0,67	22,00
BrS_16	5,15	23,21	1,00	14,25	13,52	5,31	15,25	3,71	7,00	0,52	33,00
BrS_17	5,51	6,63	1,50	8,00	16,65	4,12	8,97	2,58	3,00	1,17	16,00
BrS_18	4,09	12,96	2,00	6,25	15,76	5,30	10,59	2,81	4,00	0,82	17,00
BrS_19	3,48	10,83	1,00	8,00	12,94	5,85	14,79	2,10	2,00	0,74	17,30
BrS_20	2,19	5,44	1,00	3,50	21,01	5,63	8,36	1,37	3,00	1,06	14,00
BrS_21	2,99	9,64	2,50	11,00	15,36	5,84	13,98	2,41	4,00	0,69	20,00
Moyenne	4,46±1,1	11,92±5	1,56±0,6	7,67±2,7	18,32±3,9	5,19±0,8	13,69±5,2	2,37±0,9	3,67±1,2	0,92±0,3	18,08±4,1

FIGURE 13.4 – Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients atteints du BrS

La valeur pour chaque descripteur_{macro} et pour chaque patient atteints du BrS est reportée dans ce tableau. Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

TORSE : 128 électrodes, EC : Ecart type, IQ : Interquartile, BH : Bipôle horizontal, BV : Bipôle vertical, SD : Supérieur droit, IG : Inférieur gauche, ID : Inférieur droit, SG : Supérieur gauche

de résultats.

13.4 Résultats de la stratification du risque d'être atteint du BrS

Chaque patient est défini par 11 descripteurs_{macro} et 10 descripteurs_{loc}, soit, 21 paramètres de caractérisation. Un score de risque permettant d'évaluer le risque de chaque patient d'être atteint du BrS, est créé à partir de ces 21 paramètres de caractérisation.

13.4.1 Calcul du score de risque

Pour chacun des 21 paramètres de caractérisation, la valeur-p est calculée mesurant la probabilité que la valeur d'un paramètre de caractérisation d'un patient, appartienne à la distribution des patients contrôles pour le même paramètre de caractérisation. Pour chaque valeur-p inférieure à 0,05 le score est incrémenté de 1. Le score est reporté dans la dernière colonne des tableaux de résultats, pour les patients contrôles (FIGURE 13.7), et les patients atteints du BrS (FIGURE 13.8). Par ailleurs, le test de probabilité appliqué au paramètre de caractérisation "Kurtosis 256-512 Hz mesuré sur les signaux

PATIENTS	Maxima locaux Unipolaire	Durée QRS Unipolaire	RAZ 256-512 Hz Laplacien	Maxima locaux BH	Kurtosis 256-512 Hz Laplacien	Kurtosis 128 - 256 Hz BV	Durée QRS BV	Fragmentation QRS Unipolaire	Min _{loc} Unipolaire	Voltage Unipolaire
CT_1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	16
CT_2	0	0	2	0	0	0	0	0	0	0
CT_3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
CT_4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	10
CT_5	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT_6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT_7	2	0	0	0	0	0	0	2	1	0
CT_8	0	16	1	0	0	0	5	4	0	0
CT_9	0	0	1	0	0	0	0	5	0	0
CT_10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT_11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT_12	8	0	0	1	0	0	0	2	12	0
CT_13	0	0	0	0	0	2	0	14	0	0
CT_14	67	3	0	31	0	0	1	3	1	0
CT_15	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
CT_16	12	13	2	3	0	0	13	39	4	0
CT_17	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT_18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT_19	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
CT_20	0	0	0	0	0	0	0	8	0	10
CT_21	0	1	0	0	0	0	7	2	7	1
CT_22	16	17	1	26	0	0	3	4	7	4
CT_23	0	6	0	2	0	0	10	0	16	0
CT_24	9	7	2	9	0	0	0	20	26	12
CT_25	1	12	0	3	0	0	1	5	9	0
CT_26	0	0	0	0	0	0	0	0	3	0
CT_27	0	14	0	0	0	0	13	4	10	15
Moyenne	4,3±13	3,3±6	0,3±1	2,8±8	0±0	0,1±0	2±4	4,1±0	3,6±6	2,6±5
Sens test statistique	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Bilatéral	Bilatéral	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni gauche

FIGURE 13.5 – Nombre de clusters détectés pour chaque patient contrôle à partir des descripteurs locaux

Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

BH : Bipôle horizontal, BV : Bipôle vertical

laplaciens", ne peut être calculé, car aucun cluster n'a été détecté, ni pour les patients contrôles, ni pour les patients atteints du BrS.

13.4.2 Sélection d'un seuil pour la stratification

Le choix d'un seuil permet de classer les patients selon deux catégories : patients atteints du BrS VS patients contrôles. Afin de choisir le meilleur seuil, la sensibilité et spécificité sont calculées pour chaque valeur de seuil possible, variant du minimum au maximum du score obtenu sur l'ensemble des patients, ici le minimum est 0 et le maximum est 13. La FIGURE 13.9 montre qu'un seuil supérieur ou égal à 2 permet d'obtenir une sensibilité de 90,5% et une spécificité de 81,5%.

Les résultats présentés FIGURE 13.10.A montrent 5 patients (#CONT_14, #CONT_16, #CONT_22, #CONT_24 et #CONT_27) contrôles sont détectés comme patholo-

Patient	Maxima locaux Unipolaire	Durée QRS Unipolaire	RAZ 256-512 Hz Laplacien	Maxima locaux BH	Kurtosis 256-512 Hz Laplacien	Kurtosis 128 - 256 Hz BV	Durée QRS BV	Fragmentation QRS Unipolaire	Min _{loc} Unipolaire	Voltage Unipolaire
BrS_1	45	7	0	27	0	0	0	5	0	7
BrS_2	41	49	5	35	0	0	19	52	19	0
BrS_3	67	52	14	45	0	3	8	47	45	4
BrS_4	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
BrS_5	34	48	1	2	0	0	16	14	19	10
BrS_6	68	16	3	49	0	0	9	22	30	0
BrS_7	0	47	10	0	0	0	33	24	14	0
BrS_8	68	9	12	49	0	0	13	3	29	14
BrS_9	21	20	2	23	0	0	5	12	0	0
BrS_10	2	25	2	10	0	0	12	25	27	0
BrS_11	13	64	23	11	0	0	35	16	42	0
BrS_12	58	4	7	41	0	0	3	1	8	10
BrS_13	0	27	8	0	0	0	12	0	0	6
BrS_14	0	6	0	0	0	0	0	1	16	1
BrS_15	59	0	27	43	0	0	0	16	15	16
BrS_16	65	65	33	45	0	0	23	65	65	24
BrS_17	22	55	16	21	0	0	35	4	32	0
BrS_18	57	44	2	19	0	0	14	16	29	0
BrS_19	0	8	0	0	0	0	0	23	1	15
BrS_20	0	3	2	0	0	0	0	0	1	0
BrS_21	37	49	24	12	0	0	24	28	19	12
Moyenne	31,3±27	28,5±23	9,1±10	20,6±19	0±0	0,1±1	12,4±12	17,9±18	19,6±18	5,7±7
Sens test statistique	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Bilatéral	Bilatéral	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni gauche

FIGURE 13.6 – Nombre de clusters détectés pour chaque patient avec BrS à partir des descripteurs locaux

Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

BH : Bipôle horizontal, BV : Bipôle vertical

giques, c'est-à-dire atteints du BrS. La FIGURE 13.10.B présente les résultats pour les patients atteints du BrS. Dans cette catégorie, 2 patients (#BrS_4 et #BrS_20) sont considérés comme sains.

13.5 Discussion

Discussion des résultats de la sélection des descripteurs macroscopiques

Les onze descripteurs_{macro} les plus pertinents afin de discriminer les patients contrôles des patients atteints du BrS, ont été sélectionnés. Les patients atteints du BrS ont démontré avoir un substrat structural proche de la région du RVOT. Trois descripteurs_{macro} sur les 11 sont mesurés sur la partie supérieure gauche du torse ; 3 sont mesurés sur la partie inférieure gauche ; 1 descripteur_{macro} est mesuré sur la partie supérieure droite ; 1 autre sur la partie inférieure droite et 3 sur le torse entier. Au total, 6 descripteurs_{macro} sur 11 sont associés à la partie gauche du torse. Au vu des résultats, et du faible nombre de patients constituant ces populations, aucune corrélation avec la localisation du substrat des BrS ne peut être conclue ici.

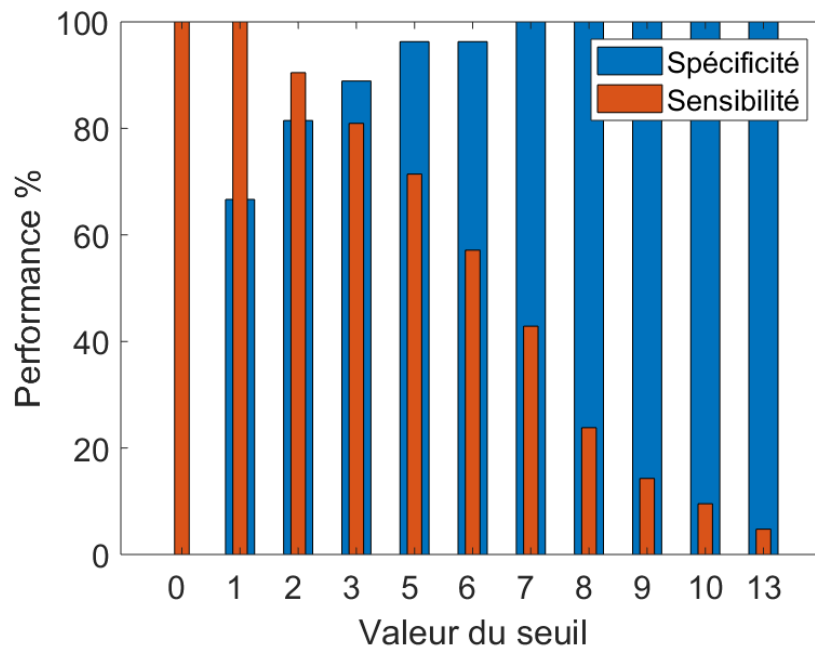


FIGURE 13.9 – Performance en termes de sensibilité et spécificité en fonction du seuil choisi

Discussion des résultats de la classification

Les résultats de cette étude montrent que 5 patients contrôles (#CONT_14, #CONT_16, #CONT_22, #CONT_24 et #CONT_27) possèdent, pour les paramètres de caractérisation sélectionnés, des valeurs situées en dehors de la distribution des patients contrôles. Le patient #CONT_16 possède un BBD, et les patients #CONT_14 et #CONT_27 ont une anomalie électrique détectée, après une nouvelle examination de leur ECG et grâce à un examen d'imagerie IRM pour le patient #CONT_27. Par ailleurs, les patients #CONT_22 et #CONT_24 (maladie de Bouveret non structurale) sont à notre connaissance sains.

Le patient #BrS_4 atteint du BrS avec des épisodes de FV documenté, est mal classé par cette méthode puisque son score de 1 est similaire au score des patients contrôles sans anomalies structurales. Le patient #BrS_20 atteint du BrS possède un score de 1 est également mal classé par cette méthode pour les paramètres de caractérisation sélectionnés. Aucune hypothèse ne permet de justifier ces erreurs de classification.

Par ailleurs, les patients atteints du BrS avec des FV documentés, ne semblent pas corrélés à une valeur de score supérieure aux autres. Cependant, le nombre de patients avec des FV documentées est trop faible (N=6) pour obtenir des résultats significatifs. La sélection d'autres paramètres de caractérisation pourrait permettre de mieux caractériser les patients atteints de BrS avec FV.

A		B	
PATIENTS	SCORE	PATIENTS	SCORE
CT_1	1	BrS_1	3
CT_2	1	BrS_2	9
CT_3	0	BrS_3	10
CT_4	0	BrS_4	1
CT_5	0	BrS_5	7
CT_6	0	BrS_6	5
CT_7	0	BrS_7	5
CT_8	0	BrS_8	6
CT_9	0	BrS_9	6
CT_10	0	BrS_10	6
CT_11	0	BrS_11	8
CT_12	0	BrS_12	5
CT_13	1	BrS_13	3
CT_14	2	BrS_14	2
CT_15	0	BrS_15	7
CT_16	6	BrS_16	13
CT_17	0	BrS_17	7
CT_18	0	BrS_18	8
CT_19	0	BrS_19	2
CT_20	0	BrS_20	1
CT_21	1	BrS_21	7
CT_22	3		
CT_23	0		
CT_24	3		
CT_25	0		
CT_26	0		
CT_27	2		

FIGURE 13.10 – Résultats de la classification des patients contrôles VS patients atteints du BrS pour un seuil ≥ 2

Les cases bleues représentent un score < 2 et sont associées aux patients détectés comme "sains" par notre méthode. Les cases en orange représentent un score ≥ 2 et sont associées aux patients considérés comme "atteints du BrS" par notre méthode. A : Résultat du score pour les patients contrôles. B : Résultat du score pour les patients atteints du BrS.

Choix du seuil

Le choix du seuil appliqué au score de risque, joue un rôle majeur puisqu'il permet de classer les patients en deux groupes : patients atteints du BrS VS patients contrôles. Dans cette analyse le choix d'un seuil égale à 2 a été fait, ainsi les patients ayant un score ≥ 2 sont considérés comme pathologiques. Ce seuil a été choisi car il permettait de maximiser les performances de sensibilité égale à 91% et de spécificité égale à 82% . Or un seuil de 3 aurait également pu être choisi, permettant d'obtenir une sensibilité égale à 81% et une spécificité égale à 89%. Le choix d'une meilleure sensibilité, c'est-à-dire de détecter un maximum de patients pathologiques, a été préféré ici.

Limite Une limite de ce travail repose sur la stabilité de la base des patients contrôles. Les résultats de cette analyse sont présentés en annexe B.

13.6 Conclusion

Les résultats de cette étude, comparant les valeurs issues des paramètres de caractérisation sélectionnés afin de discriminer les deux groupes de patients : BrS VS contrôles, montrent de bonnes performances de classification avec une sensibilité de 91% et une spécificité de 82%. Seulement 2 patients atteints du BrS sur 21 et 5 patients contrôles sur 27 ont été mal classés. Ainsi, les paramètres de caractérisation sélectionnés semblent pertinents pour différencier une population contrôle, d'une population possédant un substrat micro-structurel localisé, ici dans le RVOT.

Chapitre 14

Application à l'analyse des patients avec FVI

Sommaire

14.1 Introduction	230
14.2 Matériel : rappel sur les populations d'étude	230
14.3 Résultats : conception des cartes de caractérisation électrique réduites	231
14.3.1 Classement et sélection du nombre de descripteurs macroscopiques	231
14.3.2 Analyse locale : étude du niveau de granularité 3	231
14.4 Résultats de la stratification du risque de mort subite	233
14.4.1 Calcul du score de risque	233
14.4.2 Sélection d'un seuil pour la stratification	234
14.5 Discussion	237
14.6 Conclusion	239

14.1 Introduction

Ce chapitre présente les résultats de la classification obtenus, entre deux groupes de patients : patients avec FVI micro-structurelles VS patients contrôles.

L'étude de la population de FVI micro-structurelle constitue le but de ce travail. En effet, notre objectif est d'améliorer les méthodes de stratification du risque de mort subite, qui ne permettent pas, à l'heure actuelle, de détecter certains substrats micro-structurels. Contrairement aux autres pathologies analysées précédemment, les examens cliniques non-invasifs (ECG, IRM, CT scan, ...) n'ont révélé aucune anomalie pour les patients inclus dans cette population. Ce n'est qu'après une exploration invasive endocardique et épicaudique qu'un substrat arythmogène a pu être détecté. Ainsi, 26 patients inclus dans la population de FVI possèdent des substrats micro-structurelles pour ainsi tester les performances de stratification de cette méthode.

Les cartes de caractérisation électriques (associées aux 1680 descripteurs_{macro}) de chaque patient, pour ces deux populations, sont obtenues, d'après la méthode détaillée dans le paragraphe 10.3.1. Dans ce chapitre, sont exposés les résultats des étapes suivantes :

- le classement des descripteurs_{macro} ;
- la sélection d'un sous-espace de descripteurs_{macro} ;
- l'analyse locale et le calcul du nombre de clusters ;
- la conception du score de risque ;
- la sélection d'un seuil pour la stratification.

14.2 Matériel : rappel sur les populations d'étude

La base de données des patients avec des épisodes de FVI est constituée de 32 patients. 26 patients possèdent des anomalies micro-structurelles et 6 patients (*#FVI_9*, *#FVI_12*, *#FVI_14*, *#FVI_16*, *#FVI_25* et *#FVI_28*) ont des anomalies fonctionnelles du Purkinje, mais ne présentent pas de substrats micro-structurels. Ces derniers seront labellisés comme des patients "contrôles". Ces anomalies ont été détectées après avoir réalisé des examens d'imagerie et des explorations électrophysiologiques invasives (excepté pour le patient *#FVI_29*). Les détails de cette base de données sont renseignés chapitre 9 paragraphe 9.2.5. La population contrôle est constituée de 27 patients (paragraphe 9.2.1).

14.3 Résultats : conception des cartes de caractérisation électrique réduites

14.3.1 Classement et sélection du nombre de descripteurs macroscopiques

Dans cette étape 26 patients avec FVI (20 patients avec substrat micro-structuré et 6 patients sans substrat micro-structuré) sont utilisés pour la procédure de Gram-Schmidt. Les 6 autres patients ($\#FVI_3$, $\#FVI_15$, $\#FVI_18$, $\#FVI_29$, $\#FVI_31$ et $\#FVI_32$) avec FVI micro-structurée constitueront notre base de test. Ainsi, 26 patients avec FVI et 27 patients contrôles, soit 53 patients au total, sont utilisés pour la procédure de classement et le choix du nombre optimal de descripteurs_{macro}.

Les descripteurs_{macro} sont classés selon la méthode de Gram-Schmidt, du plus discriminant au moins discriminant, pour la classification des patients avec FVI micro-structurée VS patients contrôles. Dans un second temps, le nombre optimal de descripteurs_{macro} permettant d'obtenir de bonnes performances de classification sur les trois types de classificateurs (RL, LDA et SVM) est sélectionné. La FIGURE 14.1, montre que le nombre optimal de descripteurs_{macro}, permettant d'obtenir les meilleures performances de classification est de 8. Ces 8 descripteurs_{macro} sont présentés dans le tableau FIGURE 14.2.

Valeurs des descripteurs macroscopiques sélectionnés pour chaque patient

Les 6 patients constituant notre base de test sont maintenant pris en compte dans les prochaines étapes. Les 8 descripteurs_{macro} ont été sélectionnés et leurs valeurs pour les 27 patients contrôles FIGURE 14.3, pour les 26 patients avec FVI micro-structurées FIGURE 14.4 et pour les 6 patients avec FVI sans anomalies micro-structurées FIGURE 14.5, peuvent donc être extraites. La dernière ligne des tableaux, représente la moyenne et l'écart-type des valeurs des descripteurs_{macro} sur l'ensemble des patients.

14.3.2 Analyse locale : étude du niveau de granularité 3

Sept descripteurs_{loc} sont étudiés pour ce troisième niveau de granularité. Le nombre de clusters associés à chaque descripteurs_{loc}, pour chaque patient, est reporté dans les tableaux, FIGURE 14.6 pour les patients contrôles, FIGURE 14.7 pour les patients avec FVI micro-structurées et FIGURE 14.8 pour les patients avec FVI sans anomalies micro-structurées. L'avant dernière ligne des tableaux, représente la moyenne et

Nombre de descripteurs	RL (%)	LDA (%)	SVM (%)	Moyenne
1	45,7	86,7	87,0	73,1
2	49,7	90,3	88,7	76,2
3	52,7	90,3	90,7	77,9
4	48,7	90,3	89,0	76,0
5	56,0	86,7	88,7	77,1
6	56,0	88,7	88,7	77,8
7	56,7	90,7	88,7	78,7
8	56,7	90,7	90,3	79,2
9	56,7	90,7	88,7	78,7
10	56,7	90,7	88,7	78,7
11	56,3	88,3	88,7	77,8
12	52,0	88,3	87,3	75,9
13	50,3	88,3	87,3	75,3
14	52,0	88,3	89,0	76,4
15	50,3	86,7	87,3	74,8

FIGURE 14.1 – Tableau des performances par validation croisée des classifieurs en fonction du nombre de descripteurs macroscopiques sélectionnés

Performance par validation croisée de chaque classifieur. Les cases rouges correspondent aux 10% des valeurs maximales de chaque colonne. RL : Régression linéaire, LDA : Analyse discriminante linéaire, SVM : Support vector machine.

	DESCRIPTEUR 1	DESCRIPTEUR 2	DESCRIPTEUR 3	DESCRIPTEUR 4	DESCRIPTEUR 5	DESCRIPTEUR 6	DESCRIPTEUR 7	DESCRIPTEUR 8
Marqueurs	Durée QRSf (ms)	Durée QRSf (ms)	RAZ 128- 256 Hz (s.u)	RAZ 256-512 Hz (s.u)	Fragmentation (s.u)	Min _{loc} (s.u)	RAZ 256-512 Hz (s.u)	Voltage (mV)
Paramètre statistique	Minimum _{5%}	Ecart type	Ecart type	Minimum _{5%}	Ecart type	Interquartile	Minimum _{5%}	Médiane
Zone	SD	IG	IG	TORSE	SG	SD	SD	TORSE
Type de signal	Unipolaire	Unipolaire	Laplacien	Unipolaire	Bipôle horizontal	Bipôle horizontal	Bipôle horizontal	Unipolaire

FIGURE 14.2 – Tableau des descripteurs sélectionnés pour la classification des patients contrôles VS patients avec FVI micro-structurelles

SD : Supérieur droit, IG : Inférieur gauche, SG : Supérieur gauche, TORSE : 128 électrodes, s.u : sans unité

l'écart-type du nombre de clusters détectés sur l'ensemble des patients pour chaque descripteur_{loc}. La direction du test statistique choisie lors du calcul de la valeur-p (détaillée 10.3.4), comparant chaque valeur d'un descripteur_{loc}, d'un patient, à la distribution des valeurs des patients sains pour ce même descripteur_{loc}, est reportée dans la dernière ligne des tableaux de résultats.

On pourra noter que les deux premiers marqueurs, sélectionnés par l'orthogonalisation de Gram-Schmidt sont la durée du QRS filtré mesuré sur les signaux unipolaires. Ces deux descripteurs étant redondants, un seul a été conservé.

14.4. Résultats de la stratification du risque de mort subite

PATIENTS	Durée QRSf	Durée QRSf	RAZ	RAZ	Fragmentation	Min _{loc}	RAZ	Voltage
	Min _{5%} SD Unipolaire	EC IG Unipolaire	128- 256 Hz EC IG Laplacien	256-512 Hz Min _{5%} Torse Unipolaire	EC SG BH	IQ SD BH	256-512 Hz Min _{5%} SD BH	
CT_1	88,9	6,0	0,4	1,0	1,7	2,0	1,0	0,9
CT_2	97,2	10,2	0,5	1,0	1,9	2,0	1,0	1,4
CT_3	81,5	6,8	0,6	1,0	2,0	1,0	1,0	1,3
CT_4	64,5	5,4	0,4	0,0	1,2	1,3	0,8	1,1
CT_5	69,3	7,6	0,6	0,0	1,7	1,3	0,0	1,2
CT_6	84,0	8,1	0,5	0,0	1,8	1,3	0,0	1,1
CT_7	76,7	8,8	0,8	0,0	1,2	2,0	0,0	1,1
CT_8	101,1	7,2	0,7	1,6	3,5	1,0	0,0	1,0
CT_9	91,1	5,4	0,8	1,0	0,8	2,0	0,0	1,3
CT_10	84,0	4,1	0,8	1,0	1,9	2,0	0,6	0,9
CT_11	85,0	2,9	0,7	0,0	1,9	2,0	0,0	0,9
CT_12	93,8	9,7	0,9	1,0	3,2	3,0	1,0	0,7
CT_13	93,8	7,9	0,6	1,0	1,5	2,0	0,0	1,1
CT_14	98,6	5,2	0,9	0,5	2,8	2,3	1,0	0,7
CT_15	86,4	5,0	0,7	0,0	1,5	1,3	0,0	1,3
CT_16	106,0	10,7	0,6	1,0	2,7	3,0	0,6	1,4
CT_17	89,8	8,9	0,8	0,1	1,2	1,0	0,0	0,8
CT_18	98,6	6,0	0,6	0,0	1,5	1,0	0,6	1,1
CT_19	76,7	7,3	0,4	1,0	1,3	1,3	1,0	0,9
CT_20	84,0	4,9	0,8	1,0	1,7	2,0	0,0	0,7
CT_21	96,2	4,9	0,7	1,0	2,6	2,0	0,0	0,9
CT_22	110,8	2,7	0,6	1,0	2,1	1,0	0,0	0,9
CT_23	91,3	10,2	0,7	1,0	4,1	1,0	0,4	1,1
CT_24	79,8	5,2	0,7	1,0	2,1	3,0	0,0	0,5
CT_25	97,2	6,2	0,7	1,0	2,2	2,0	1,0	0,6
CT_26	79,1	5,1	0,7	0,1	2,5	2,0	1,0	0,7
CT_27	103,5	1,2	0,6	1,0	2,4	1,5	1,0	0,6
MOYENNE	89,2±11	6,4±2,4	0,7±0,12	0,7±0,5	2±0,8	1,7±0,6	0,4±0,5	1±0,26

FIGURE 14.3 – Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients contrôles

La valeur pour chaque descripteur_{macro} et pour chaque patient contrôle est reportée dans ce tableau. Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

TORSE : 128 électrodes, EC : Ecart type, IQ : Interquartile, BH : Bipôle horizontal, SD : Supérieur droit, IG : Inférieur gauche, SG : Supérieur gauche

14.4 Résultats de la stratification du risque de mort subite

Chaque patient est défini par 8 descripteurs_{macro} et 7 descripteurs_{loc}, soit, 15 paramètres de caractérisation. Un score de risque permettant d'évaluer le risque de chaque patient de faire une FVI (mort subite), est créé à partir de ces 15 paramètres de caractérisation.

14.4.1 Calcul du score de risque

Pour chacun des 15 paramètres de caractérisation, la valeur-p est calculée mesurant la probabilité que la valeur d'un paramètre de caractérisation d'un patient appartienne à la distribution des patients contrôles, pour le même paramètre de caractérisation. Pour

Patients	Durée QRSf Min _{5%} SD	Durée QRSf EC IG	RAZ 128- 256 Hz EC IG	RAZ 256-512 Hz Min _{5%} Torse	Fragmentation EC SG BH	Min _{loc} IQ SD BH	RAZ 256-512 Hz Min _{5%} SD BH	Voltage Mediane Torse Unipolaire
	Unipolaire	Unipolaire	Laplacien	Unipolaire				
IVF_1	84,0	12,2	0,7	0,0	1,1	1,0	1,0	0,5
IVF_2	93,8	12,2	0,7	1,0	1,9	2,0	0,0	1,0
IVF_3	137,9	23,1	0,9	2,0	2,8	2,0	1,8	0,8
IVF_4	106,4	16,1	0,8	1,0	3,1	2,0	1,0	1,2
IVF_5	181,6	13,1	0,8	3,0	4,3	3,0	1,0	0,9
IVF_6	118,2	17,6	0,6	1,0	2,4	3,0	1,0	0,8
IVF_7	142,6	8,1	1,1	2,0	2,6	2,0	1,0	1,0
IVF_8	115,7	30,1	0,5	1,0	1,6	2,0	0,8	0,7
IVF_10	113,3	14,7	1,1	1,0	2,1	2,0	1,0	1,1
IVF_11	135,3	13,1	0,6	1,0	2,1	2,0	0,8	0,4
IVF_13	104,7	5,1	0,8	1,0	1,9	1,3	1,5	0,7
IVF_15	94,7	2,4	1,0	1,0	3,7	1,3	1,0	1,3
IVF_17	127,9	18,8	0,8	0,0	1,6	2,0	0,0	0,6
IVF_18	101,3	5,3	1,3	1,0	1,2	2,0	0,8	0,5
IVF_19	125,5	9,1	1,0	0,0	2,5	1,8	0,7	0,9
IVF_20	132,8	8,7	1,0	1,0	2,3	2,0	1,7	2,4
IVF_21	119,4	13,7	0,7	1,0	1,9	2,3	0,0	0,7
IVF_22	107,4	4,0	1,0	1,0	1,6	1,3	1,8	0,4
IVF_23	125,5	9,1	0,9	1,0	2,1	2,0	1,0	1,2
IVF_24	123,0	22,8	0,8	2,0	1,5	2,0	2,0	1,7
IVF_26	119,6	8,9	1,1	3,0	1,9	1,8	1,7	0,9
IVF_27	132,6	14,2	0,7	1,0	2,7	2,3	1,0	1,3
IVF_29	98,9	10,1	0,6	1,0	2,2	0,8	1,7	1,6
IVF_30	113,8	7,6	0,9	1,0	2,0	1,0	1,0	0,7
IVF_31	95,2	23,9	0,8	1,0	3,8	1,0	2,0	0,8
IVF_32	119,6	3,4	0,7	1,0	2,5	3,0	0,0	0,9
MOYENNE	118,1±20	12,6±7	0,8±0,2	1,2±0,7	2,3±0,8	1,9±0,6	1,1±0,6	1±0,4

FIGURE 14.4 – Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients atteints de FVI avec anomalies micro-structurelles

La valeur pour chaque descripteur_{macro} et pour chaque patient avec FVI micro-structurelle est reportée dans ce tableau. Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

TORSE : 128 électrodes, EC : Ecart type, IQ : Interquartile, BH : Bipôle horizontal, SD : Supérieur droit, IG : Inférieur gauche, SG : Supérieur gauche

chaque valeur-p inférieure à 0,05 le score est incrémenté de 1. Le score est reporté dans la dernière colonne des tableaux de résultats, FIGURE 14.9 pour les patients contrôles, FIGURE 14.10 pour les patients avec FVI micro-structurelles et FIGURE 14.11 pour les patients FVI sans anomalies micro-structurelles.

14.4.2 Sélection d'un seuil pour la stratification

Le choix d'un seuil appliqué au score de risque permet de classer les patients selon deux catégories : patients avec FVI micro-structurelle VS patients contrôles. Afin de choisir le meilleur seuil, la sensibilité et spécificité sont calculées pour chaque valeur de seuil possible, variant du minimum au maximum du score obtenu sur l'ensemble des patients, ici 11. La FIGURE 14.12 montre qu'un seuil supérieur ou égal à 3 permet

14.4. Résultats de la stratification du risque de mort subite

Patients	Durée QRSf	Durée QRSf	RAZ	RAZ	Fragmentation	Min _{loc}	RAZ	Voltage
	Min _{5%} SD Unipolaire	EC IG Unipolaire	128- 256 Hz EC IG Laplacien	256-512 Hz Min _{5%} Torse Unipolaire	EC SG BH	IQ SD BH	256-512 Hz Min _{5%} SD BH	Mediane Torse Unipolaire
IVF_9	88,9	4,1	0,6	1,0	2,7	1,8	1,0	0,9
IVF_12	113,3	23,4	0,6	1,0	3,0	1,3	1,0	0,5
IVF_14	77,9	18,6	0,6	0,0	2,1	1,3	0,0	0,6
IVF_16	96,2	10,9	0,4	1,0	2,1	2,0	1,0	0,6
IVF_25	79,1	6,7	0,5	1,0	1,5	2,0	0,6	1,2
IVF_28	102,5	10,1	0,7	1,0	2,7	2,0	0,7	0,9
MOYENNE	93±13,8	12,3±7,3	0,6±0,1	0,8±0,4	2,4±0,6	1,7±0,3	0,7±0,4	0,8±0,3

FIGURE 14.5 – Tableau des valeurs, pour les descripteurs macroscopiques sélectionnés, des patients atteints de FVI sans anomalies micro-structurales

La valeur pour chaque descripteur_{macro} et pour chaque patient avec FVI sans anomalie micro-structurale est reportée dans ce tableau. Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

TORSE : 128 électrodes, EC : Ecart type, IQ : Interquartile, BH : Bipôle horizontal, SD : Supérieur droit, IG : Inférieur gauche, SG : Supérieur gauche

PATIENTS	Durée QRSf Unipolaire	RAZ 128- 256 Hz Laplacien	RAZ 256-512 Hz Unipolaire	Fragmentation BH	Min _{loc} BH	RAZ 256-512 Hz BH	Voltage Unipolaire
CT_1	0	1	0	0	0	0	10
CT_2	0	0	0	0	0	1	0
CT_3	0	0	0	0	0	0	2
CT_4	0	0	0	0	0	0	10
CT_5	0	0	0	0	0	0	0
CT_6	0	0	0	0	0	0	0
CT_7	0	0	0	0	0	0	0
CT_8	10	0	16	1	0	2	0
CT_9	0	0	0	4	1	0	0
CT_10	0	0	0	0	0	0	0
CT_11	0	0	4	0	0	0	0
CT_12	0	3	8	0	2	0	0
CT_13	0	0	5	0	0	0	0
CT_14	2	3	1	0	0	0	0
CT_15	0	0	0	0	0	0	0
CT_16	12	1	3	11	2	5	0
CT_17	0	0	2	0	0	0	0
CT_18	0	0	1	0	0	0	0
CT_19	0	0	0	0	0	0	0
CT_20	0	0	0	0	0	0	9
CT_21	1	2	0	0	0	0	1
CT_22	14	0	1	8	0	0	4
CT_23	4	0	1	0	1	0	0
CT_24	6	1	3	2	1	0	6
CT_25	8	0	1	3	1	0	0
CT_26	0	0	0	0	0	0	0
CT_27	9	0	7	0	0	0	13
MOYENNE	2,4±4	0,4±0,9	2±3,6	1,1±2,7	0,3±0,6	0,3±1	2±3,8
Sens test statistique	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni gauche

FIGURE 14.6 – Nombre de clusters détectés pour chaque patient contrôle
BH : Bipôle horizontal, Uni : Unilatéral

d'obtenir une sensibilité de 88,5% et une spécificité de 84,9%.

Les résultats présentés FIGURE 14.13.A montrent que 3 patients contrôles (#CONT_8,

Patients	Durée QRSf Unipolaire	RAZ 128- 256 Hz Laplacien	RAZ 256-512 Hz Unipolaire	Fragmentation BH	Min _{loc} BH	RAZ 256-512 Hz BH	Voltage Unipolaire
IVF_1	0	0	0	0	0	0	20
IVF_2	0	0	0	0	1	0	2
IVF_3	39	9	36	8	22	22	8
IVF_4	32	1	0	10	5	5	0
IVF_5	46	18	49	29	29	25	3
IVF_6	42	2	28	21	3	6	6
IVF_7	44	6	40	15	10	11	11
IVF_8	18	0	2	0	0	0	11
IVF_10	40	9	3	6	0	3	2
IVF_11	30	1	5	0	0	1	29
IVF_13	12	1	13	1	0	3	0
IVF_15	4	2	1	1	0	1	0
IVF_17	34	3	0	2	13	0	16
IVF_18	43	0	10	0	0	3	21
IVF_19	21	0	0	8	0	1	0
IVF_20	32	6	2	5	0	0	0
IVF_21	19	0	2	0	0	0	8
IVF_22	41	2	12	3	5	6	28
IVF_23	11	1	0	0	0	0	0
IVF_24	22	1	26	7	2	17	0
IVF_26	42	21	48	22	12	23	2
IVF_27	39	1	31	0	0	4	0
IVF_29	11	1	5	0	1	0	0
IVF_30	19	1	7	1	2	0	0
IVF_31	39	22	15	22	21	22	11
IVF_32	18	2	1	0	0	0	3
MOYENNE	26,8±14,6	4,2±6,5	12,9±16	6,2±8,5	4,8±8	5,9±8,4	7±9
Sens test statistique	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni gauche

FIGURE 14.7 – Nombre de clusters détectés pour chaque patient avec FVI micro-structurelles

BH : Bipôle horizontal, Uni : Unilatéral

Patients	Durée QRSf Unipolaire	RAZ 128- 256 Hz Laplacien	RAZ 256-512 Hz Unipolaire	Fragmentation BH	Min _{loc} BH	RAZ 256-512 Hz BH	Voltage Unipolaire
IVF_9	4	0	2	0	0	0	9
IVF_12	17	0	0	0	0	0	3
IVF_14	3	0	0	0	0	0	9
IVF_16	0	0	0	0	0	0	12
IVF_25	0	0	0	0	0	1	4
IVF_28	3	4	0	0	2	1	0
MOYENNE	4,5±6,3	0,7±1,6	0,3±0,8	0±0	0,3±0,8	0,3±0,5	6,2±4,5
Sens test statistique	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni gauche

FIGURE 14.8 – Nombre de clusters détectés pour chaque patient avec FVI sans anomalies micro-structurelles

BH : Bipôle horizontal, Uni : Unilatéral

#CONT_16 et #CONT_22) sont détectés comme à risque de faire une FVI avec anomalie structurelle. La FIGURE 14.13.B présente les résultats pour les patients avec FVI micro-structurelles. Dans cette catégorie, 3 patients (#FVI_2, #FVI_23

PATIENTS	Durée QRSf (ms)		RAZ 128-256 Hz		RAZ 256-512 Hz		Fragmentation EC		Min _{loc} IQ		RAZ 256-512 Hz		Voltage (mV)		RAZ 128-256 Hz		RAZ 256-512 Hz		Fragmentation BH		Min _{loc} BH		RAZ 256-512 Hz		Voltage Unipolaire		SCORE
	Durée QRSf (ms)		RAZ 128-256 Hz		RAZ 256-512 Hz		Fragmentation EC		Min _{loc} IQ		RAZ 256-512 Hz		Voltage (mV)		RAZ 128-256 Hz		RAZ 256-512 Hz		Fragmentation BH		Min _{loc} BH		RAZ 256-512 Hz		Voltage Unipolaire		
	Min _{5%} SD	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	EC IG	
	Unipolaire	Unipolaire	Laplacien	Laplacien	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	Unipolaire	
CT_1	0,51	0,57	0,10	0,29	0,64	0,65	0,13	0,36	0,77	0,08	0,83	0,73	0,73	0,68	0,05	0											
CT_2	0,24	0,07	0,24	0,29	0,86	0,65	0,13	0,96	0,77	0,73	0,83	0,73	0,73	0,02	0,76	1											
CT_3	0,75	0,44	0,58	0,29	0,96	0,20	0,13	0,89	0,77	0,73	0,83	0,73	0,73	0,68	0,17	0											
CT_4	0,98	0,66	0,10	0,93	0,32	0,56	0,32	0,67	0,77	0,73	0,83	0,73	0,73	0,68	0,05	0											
CT_5	0,96	0,32	0,82	0,93	0,63	0,56	0,84	0,83	0,77	0,73	0,83	0,73	0,73	0,68	0,76	0											
CT_6	0,68	0,25	0,25	0,93	0,80	0,56	0,84	0,66	0,77	0,73	0,83	0,73	0,73	0,68	0,76	0											
CT_7	0,86	0,17	0,46	0,93	0,29	0,65	0,84	0,70	0,77	0,73	0,83	0,73	0,73	0,68	0,76	0											
CT_8	0,15	0,38	0,64	0,04	0,06	0,20	0,84	0,49	0,06	0,73	0,05	0,11	0,73	0,01	0,76	3											
CT_9	0,44	0,67	0,35	0,29	0,13	0,65	0,84	0,86	0,77	0,73	0,83	0,04	0,07	0,68	0,76	1											
CT_10	0,68	0,83	0,45	0,29	0,89	0,65	0,42	0,39	0,77	0,73	0,83	0,73	0,73	0,68	0,76	0											
CT_11	0,65	0,92	0,91	0,93	0,82	0,65	0,84	0,38	0,77	0,73	0,13	0,73	0,73	0,68	0,76	0											
CT_12	0,35	0,09	0,07	0,29	0,15	0,14	0,13	0,15	0,77	0,03	0,06	0,73	0,03	0,68	0,76	2											
CT_13	0,35	0,28	0,67	0,29	0,51	0,65	0,84	0,67	0,77	0,73	0,10	0,73	0,73	0,68	0,76	0											
CT_14	0,21	0,69	0,12	0,73	0,35	0,22	0,13	0,14	0,21	0,03	0,37	0,73	0,73	0,68	0,76	1											
CT_15	0,60	0,72	0,85	0,93	0,48	0,56	0,84	0,91	0,77	0,73	0,83	0,73	0,73	0,68	0,76	0											
CT_16	0,07	0,05	0,95	0,29	0,41	0,14	0,42	0,93	0,05	0,08	0,18	0,02	0,03	0,01	0,76	5											
CT_17	0,48	0,17	0,30	0,80	0,27	0,20	0,84	0,26	0,77	0,73	0,23	0,73	0,73	0,68	0,76	0											
CT_18	0,21	0,58	0,50	0,93	0,48	0,20	0,42	0,76	0,77	0,73	0,37	0,73	0,73	0,68	0,76	0											
CT_19	0,86	0,36	0,06	0,29	0,37	0,56	0,13	0,37	0,77	0,73	0,83	0,73	0,73	0,68	0,76	0											
CT_20	0,68	0,73	0,42	0,29	0,63	0,65	0,84	0,16	0,77	0,73	0,83	0,73	0,73	0,68	0,08	0											
CT_21	0,27	0,73	0,48	0,29	0,45	0,65	0,84	0,44	0,26	0,04	0,83	0,73	0,73	0,68	0,21	1											
CT_22	0,03	0,93	0,83	0,29	0,89	0,20	0,84	0,37	0,04	0,73	0,37	0,03	0,73	0,68	0,13	3											
CT_23	0,43	0,07	0,91	0,29	0,01	0,20	0,53	0,66	0,17	0,73	0,37	0,73	0,07	0,68	0,76	1											
CT_24	0,79	0,69	0,63	0,29	0,97	0,14	0,84	0,05	0,14	0,08	0,18	0,08	0,07	0,68	0,10	1											
CT_25	0,24	0,53	0,99	0,29	0,84	0,65	0,13	0,12	0,11	0,73	0,37	0,06	0,07	0,68	0,76	0											
CT_26	0,81	0,70	0,63	0,80	0,55	0,65	0,13	0,18	0,77	0,73	0,83	0,73	0,73	0,68	0,76	0											
CT_27	0,11	0,98	0,68	0,29	0,64	0,85	0,13	0,07	0,08	0,73	0,08	0,73	0,68	0,03	0,76	1											
Sens test statistique	Uni droit	Uni droit	Bilatéral	Uni droit	Bilatéral	Bilatéral	Uni droit	Uni gauche	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	Uni droit	

FIGURE 14.9 – Affectation d'un score pour chaque patient contrôle

Le score d'un patient correspond à la probabilité que la valeur d'un paramètre de caractérisation d'un patient appartienne à la distribution des patients contrôles. Lorsque la valeur-p est inférieure à 0,05 la case est en rouge. Le score est alors incrémenté de 1 point. Le score correspond au nombre de cases rouges. Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

EC : Ecart type, IQ : Interquartile, BH : Bipôle horizontal, SD : Supérieur droit, IG : Inférieur gauche, SG : Supérieur gauche, TORSE : 128 électrodes, Uni : Unilatéral

et #FVI_29) sont mal classé. La FIGURE 14.13.C montre cette fois les résultats pour les patients avec FVI sans anomalies micro-structurelles. Pour rappel, ce sous-groupe est considéré comme normal dans le sens où aucun substrat structurel n'est présent chez ces patients. Dans ce sous-groupe, 2 patients (#FVI_12 et #FVI_28) sont détectés comme des patients à risque de faire une FVI avec anomalie structurelle.

14.5 Discussion

Discussion des résultats de la sélection des descripteurs macroscopiques

Les résultats de cette étude montrent que 3 patients contrôles (#CONT_8, #CONT_16 et #CONT_22) possèdent, pour les paramètres de caractérisation sélectionnés, des valeurs situées en dehors de la distribution des patients contrôles. Le patient #CONT_8 est sain, avec la maladie de bouveret, correspondant à une anomalie fonctionnelle, mais ne possède a priori pas de substrat structurel. Le patient #CONT_16 présente un bloc de branche droit prolongeant la durée de son QRS. Dans le cas des blocs de branche

Patients	Durée QRSf (ms)		RAZ 128-256 Hz		RAZ 256-512 Hz		Fragmentation		Min _{loc} IQ SD BH		RAZ 256-512 Hz		Voltage (mV)		Durée QRSf (ms)		RAZ 128-256 Hz		RAZ 256-512 Hz		Fragmentation		Min _{loc} BH		RAZ 256-512 Hz		Voltage Unipolaire		SCORE	
	Min _{5%} SD		EC IG		Min _{5%} Torse		EC SG BH		IQ SD BH		Min _{5%} SD BH		Mediane Torse Unipolaire		Unipolaire		Laplacien		Unipolaire		ion BH		BH		BH		Unipolaire			
	Unipolaire		Unipolaire		Laplacien		Unipolaire		BH		SD BH		Unipolaire		Unipolaire		Laplacien		Unipolaire		BH		BH		BH		Unipolaire			
IVF_1	0,68	0,01	0,78	0,93	0,22	0,20	0,13	0,04	0,77	0,73	0,83	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	3
IVF_2	0,35	0,01	0,47	0,29	0,85	0,65	0,84	0,51	0,77	0,73	0,83	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	1
IVF_3	0,00	0,00	0,03	0,04	0,34	0,65	0,04	0,32	0,03	0,02	0,04	0,03	0,02	0,04	0,03	0,02	0,04	0,03	0,02	0,04	0,03	0,02	0,04	0,03	0,02	0,04	0,03	0,02	0,04	11
IVF_4	0,07	0,00	0,44	0,29	0,20	0,65	0,13	0,83	0,03	0,08	0,83	0,03	0,02	0,04	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,02	0,01	5
IVF_5	0,00	0,01	0,17	0,04	0,01	0,14	0,13	0,42	0,03	0,02	0,04	0,02	0,02	0,04	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	10
IVF_6	0,01	0,00	0,62	0,29	0,67	0,14	0,13	0,24	0,03	0,04	0,04	0,02	0,04	0,04	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	8
IVF_7	0,00	0,25	0,00	0,04	0,48	0,65	0,13	0,52	0,03	0,02	0,04	0,02	0,04	0,04	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	10
IVF_8	0,01	0,00	0,25	0,29	0,57	0,65	0,32	0,18	0,03	0,73	0,23	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	4
IVF_10	0,02	0,00	0,00	0,29	0,90	0,65	0,13	0,65	0,03	0,02	0,18	0,04	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	7
IVF_11	0,00	0,01	0,68	0,29	0,89	0,65	0,32	0,02	0,03	0,08	0,10	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	6
IVF_13	0,09	0,71	0,28	0,29	0,89	0,56	0,04	0,12	0,05	0,08	0,10	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	3
IVF_15	0,31	0,95	0,01	0,29	0,05	0,56	0,13	0,92	0,17	0,04	0,37	0,11	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	4
IVF_17	0,00	0,00	0,21	0,93	0,56	0,65	0,84	0,09	0,03	0,03	0,83	0,08	0,02	0,04	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	6
IVF_18	0,15	0,68	0,00	0,29	0,30	0,65	0,32	0,03	0,03	0,73	0,06	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	5
IVF_19	0,00	0,15	0,01	0,93	0,58	0,90	0,34	0,34	0,03	0,73	0,83	0,03	0,73	0,83	0,03	0,73	0,83	0,03	0,73	0,83	0,03	0,73	0,83	0,03	0,73	0,83	0,03	0,73	0,83	5
IVF_20	0,00	0,18	0,02	0,29	0,73	0,65	0,04	1,00	0,03	0,02	0,23	0,04	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	6
IVF_21	0,01	0,00	0,82	0,29	0,91	0,22	0,84	0,17	0,03	0,73	0,23	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	3
IVF_22	0,06	0,83	0,01	0,29	0,59	0,56	0,04	0,01	0,03	0,04	0,06	0,06	0,02	0,04	0,06	0,06	0,02	0,04	0,06	0,06	0,02	0,04	0,06	0,06	0,02	0,04	0,06	0,06	0,02	8
IVF_23	0,00	0,14	0,12	0,29	0,89	0,65	0,13	0,83	0,06	0,08	0,83	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	1
IVF_24	0,00	0,00	0,20	0,04	0,48	0,65	0,04	0,99	0,03	0,08	0,04	0,04	0,04	0,04	0,03	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	9
IVF_26	0,01	0,16	0,00	0,04	0,86	0,90	0,04	0,43	0,03	0,02	0,04	0,02	0,04	0,04	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	10
IVF_27	0,00	0,00	0,76	0,29	0,43	0,22	0,13	0,90	0,03	0,08	0,04	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	5
IVF_29	0,20	0,07	0,68	0,29	0,79	0,09	0,04	0,99	0,06	0,08	0,10	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	1
IVF_30	0,02	0,32	0,08	0,29	1,00	0,20	0,13	0,21	0,03	0,08	0,08	0,11	0,03	0,08	0,08	0,11	0,03	0,08	0,08	0,11	0,03	0,08	0,08	0,11	0,03	0,08	0,08	0,11	0,03	3
IVF_31	0,30	0,00	0,31	0,29	0,03	0,20	0,04	0,23	0,03	0,02	0,06	0,02	0,02	0,06	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	0,02	0,02	0,00	9
IVF_32	0,01	0,88	0,75	0,29	0,57	0,14	0,84	0,41	0,03	0,04	0,37	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	3
Sens test statistique	Unilateral	Unilateral	Bilateral	Unilateral	Bilateral	Bilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral

FIGURE 14.10 – Affectation d’un score pour chaque patient avec FVI micro-structurelles

Le score correspond au nombre de cases rouges. Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

EC : Ecart type, IQ : Interquartile, BH : Bipôle horizontal, SD : Supérieur droit, IG : Inférieur gauche, SG : Supérieur gauche, TORSE : 128 électrodes, Uni : Unilatéral

Patients	Durée QRSf (ms)		RAZ 128-256 Hz		RAZ 256-512 Hz		Fragmentation		Min _{loc} IQ SD BH		RAZ 256-512 Hz		Voltage (mV)		Durée QRSf (ms)		RAZ 128-256 Hz		RAZ 256-512 Hz		Fragmentation		Min _{loc} BH		RAZ 256-512 Hz		Voltage Unipolaire		SCORE	
	Min _{5%} SD		EC IG		Min _{5%} Torse		EC SG BH		IQ SD BH		Min _{5%} SD BH		Mediane Torse Unipolaire		Unipolaire		Laplacien		Unipolaire		ion BH		BH		BH		Unipolaire			
	Unipolaire		Unipolaire		Laplacien		Unipolaire		BH		SD BH		Unipolaire		Unipolaire		Laplacien		Unipolaire		BH		BH		BH		Unipolaire			
IVF_9	0,51	0,83	0,88	0,29	0,41	0,90	0,13	0,41	0,17	0,73	0,23	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0	
IVF_12	0,02	0,00	0,68	0,29	0,25	0,56	0,13	0,04	0,03	0,73	0,83	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	4
IVF_14	0,84	0,00	0,58	0,93	0,94	0,56	0,84	0,11	0,19	0,73	0,83	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	1
IVF_16	0,27	0,04	0,09	0,29	0,98	0,65	0,13	0,09	0,77	0,73	0,83	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	2
IVF_25	0,81	0,46	0,18	0,29	0,46	0,65	0,42	0,76	0,77	0,73	0,83	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	1
IVF_28	0,12	0,07	0,71	0,29	0,41	0,65	0,34	0,35	0,19	0,02	0,83	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	0,73	3
Sens test statistique	Unilateral	Unilateral	Bilateral	Unilateral	Bilateral	Bilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral	Unilateral

FIGURE 14.11 – Affectation d’un score pour chaque patient avec FVI sans anomalies micro-structurelles

Le score correspond au nombre de cases rouges. Les patients surlignés couleur saumon, sont les patients de la base de test.

EC : Ecart type, IQ : Interquartile, BH : Bipôle horizontal, SD : Supérieur droit, IG : Inférieur gauche, SG : Supérieur gauche, TORSE : 128 électrodes, Uni : Unilatéral

correspondant à un trouble de la conduction et non à une anomalie structurelle, les descripteurs ne permettent pas de dissocier ce trouble, des substrats structurels arythmogènes. Enfin, le patient #CONT_22 est à notre connaissance sain.

Les patients, #FVI_2, #FVI_23 et #FVI_29, font partie de la base de données des patients avec FVI micro-structurelles. Cependant, le patient #FVI_2 a révélé,

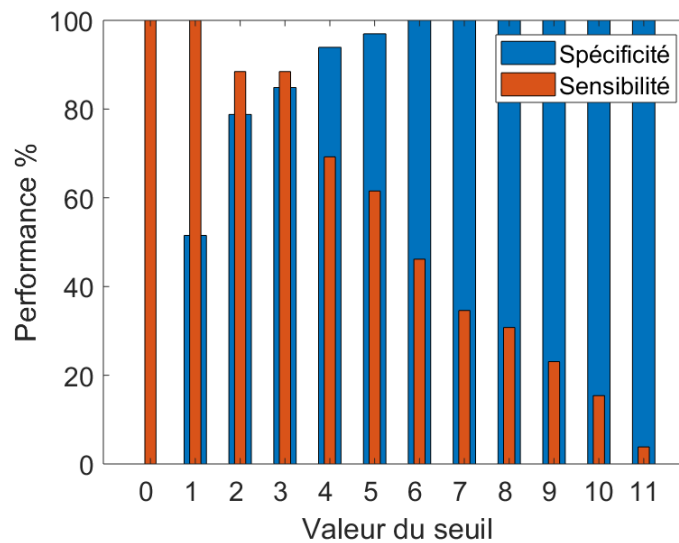


FIGURE 14.12 – Performance en termes de sensibilité et spécificité en fonction du seuil choisi

a posteriori de cette analyse, être atteint d'une altération du système de Purkinje, associée à un substrat fonctionnel et non structurel. Il est donc bien classé par cette méthode. Le patient #FVI_23 a révélé à lors de l'exploration électrophysiologique un substrat structurel anormal dans la région du RVOT. Le patient #FVI_29, n'a quant à lui pas eu d'exploration électrophysiologique. Il n'est donc pas possible de conclure sur la présence d'un substrat structurel pour ce patient.

Les patients #FVI_12 et #FVI_28 sont deux jeunes femmes âgées respectivement de 18 et 27 ans, avec des FVI sans anomalies structurelles. Leur IMC est respectivement de 18,5 et 21,1. Elles sont tous deux mal classées par la méthode, qui les classe comme des FVI avec anomalies micro-structurelles. L'implication de l'âge et l'IMC dans ces résultats sera à analyser sur des populations de FVI avec et sans anomalies structurelles, plus grandes.

Limite

Une limite de ce travail repose sur la stabilité de la base des patients contrôles. Les résultats de cette analyse sont présentés en annexe B.

14.6 Conclusion

La population de FVI micro-structurelles constitue la population cible de cette étude puisque les performances de diagnostic et de pronostic chez ces patients sont très

A		B		C	
PATIENTS	SCORE	PATIENTS	SCORE	PATIENTS	SCORE
CT_1	0	IVF_1	3	IVF_9	0
CT_2	1	IVF_2	1	IVF_12	4
CT_3	0	IVF_3	11	IVF_14	1
CT_4	0	IVF_4	5	IVF_16	2
CT_5	0	IVF_5	10	IVF_25	1
CT_6	0	IVF_6	8	IVF_28	3
CT_7	0	IVF_7	10		
CT_8	3	IVF_8	4		
CT_9	1	IVF_10	7		
CT_10	0	IVF_11	6		
CT_11	0	IVF_13	3		
CT_12	2	IVF_15	4		
CT_13	0	IVF_17	6		
CT_14	1	IVF_18	5		
CT_15	0	IVF_19	5		
CT_16	5	IVF_20	6		
CT_17	0	IVF_21	3		
CT_18	0	IVF_22	8		
CT_19	0	IVF_23	1		
CT_20	0	IVF_24	9		
CT_21	1	IVF_26	10		
CT_22	3	IVF_27	5		
CT_23	1	IVF_29	1		
CT_24	1	IVF_30	3		
CT_25	0	IVF_31	9		
CT_26	0	IVF_32	3		
CT_27	1				

FIGURE 14.13 – Résultats de la classification des patients contrôles VS patients avec FVI pour un seuil égal 3

Les cases bleues représentent un score < 3 et sont associées aux patients détectés comme "sains" par notre méthode. Les cases en orange correspondent à un score ≥ 3 et sont associées aux patients considérés à risque de faire une FVI avec anomalie structurale. A : Résultat du score pour les patients contrôles. B : Résultat du score pour les patients avec IVF micro-structurelles. C : Résultat du score pour les patients avec IVF sans anomalies micro-structurelles.

faibles. Les résultats de cette étude montrent que la méthode développée permet une bonne classification des patients avec substrat micro-structurel VS patients contrôles, même lorsque ces substrats ne sont pas visibles avec les techniques d'imagerie structurales existantes. Les performances de classification en termes de sensibilité et de spécificité sont respectivement égales à 89% et 87%. Seulement 3 patients atteints de FVI micro-structurelles sur 26, 2 patients atteints de FVI sans anomalies micro-structurelles sur 6, et 3 patients contrôles sur 27 ont été mal classés. Cette analyse a permis de démontrer l'efficacité des paramètres de caractérisation à détecter des substrats micro-structurels et ouvre un nouveau champ d'investigation dans l'amélioration de la stratification du risque de mort subite prometteur.

Conclusion : partie 4

L'objectif de cette partie était de proposer une méthode non-invasive, de caractérisation des substrats structurels arythmogènes, sur des données cliniques, afin d'améliorer la stratification du risque de mort subite.

Afin de répondre à cette problématique, une méthode de classification comparant des patients sans substrats structurels arythmogènes et des patients avec substrats structurels arythmogènes, construite à partir d'un score de risque, a été mise en place afin d'évaluer les performances des descripteurs à décrire ces substrats. Un groupe contrôle sans anomalies structurelles a été construit afin de comparer chaque pathologie (avec anomalie structurelle) à ce groupe de référence.

Tout d'abord les résultats de la classification obtenus pour les patients atteints de DAVD et pour les patients avec TV/FV sur CMD et sur CMI ont été présentés. La sensibilité et la spécificité obtenue pour ces deux groupes étaient respectivement égales à 94% et 89% pour les patients atteints de DAVD et, 94% et 93% pour les patients avec CM. Ces résultats démontrent la robustesse des descripteurs sélectionnés à identifier les patients avec substrats structurels arythmogènes dans des groupes possédant un substrat visible par des examens cliniques et d'imagerie non invasifs actuels. Les résultats de la classification comparant les patients contrôles et les patients atteints de BRs montrent une sensibilité de 91% et une spécificité de 82%. Ces performances suggèrent également la capacité des descripteurs sélectionnés de détecter des substrats structurels plus localisés. Enfin le dernier groupe testé est celui des FVI. Les résultats obtenus pour cette population représentent un enjeu majeur, puisque à l'heure actuelle les examens cliniques non-invasifs ne permettent pas de déceler les anomalies structurelles, souvent micro-structurelle, chez ces patients. Les résultats de la classification montrent une sensibilité de 89% et une spécificité de 87%. Ces performances révèlent que les descripteurs sélectionnés pour discriminer les patients sans anomalies structurelles des patients avec FVI micro-structurelles sont plus robustes que les méthodes cliniques actuelles.

Cette partie a ainsi permis de démontrer que les descripteurs, permettent de caractériser et de détecter non-invasivement, les substrats structurels anormaux parfois invisibles sur l'ECG ou après des examens d'imagerie. Cette méthode couplée aux examens cliniques préexistants permettrait, sous réserve de confirmation par de larges populations, d'améliorer la stratification du risque de mort subite encore aujourd'hui insuffisante.

Ainsi, la création de ces descripteurs offre une meilleure compréhension de la signature électrique des substrats structurels anormaux et ouvre de nouvelles perspectives vers le développement de nouveaux outils d'amélioration de la stratification du risque de mort subite.

Discussion et perspectives

Les résultats de ce travail préliminaire, dans la caractérisation et la détection des potentiels anormaux associés à des arythmies ventriculaires létales, sont prometteurs. La méthodologie est robuste mais peut être améliorée dans de futurs travaux, en prenant en compte certaines des limites inhérentes à ce travail.

La technique du SAECG

La technique du SAECG utilisée dans cette étude, est une méthode efficace afin de réduire le bruit blanc, de l'ordre de $\frac{\sigma}{\sqrt{(N)}}$. Cependant, cette analyse ne prend pas en compte la variabilité du QRS battement à battement, puisque les complexes QRS sont lissés lors du SAECG. Certains patients, comme le patient #FVI_1 de la population des FVI, possèdent des hétérogénéités électriques intermittentes qui pourraient disparaître par cette technique, empêchant alors leur détection. Cela peut expliquer notamment, l'absence de potentiels tardifs pour ce patient lors de l'examen PTV clinique.

Position des électrodes par rapport au coeur

La position des électrodes sur le torse est supposée la même pour tous les patients. Cependant, des changements mineurs de la position des électrodes par rapport au coeur, entre les patients, existent. Cette variabilité est due aux différentes morphologies des patients et à une disposition des bandes d'électrodes sur le torse, dépendante de l'opérateur. Afin de connaître la position précise des électrodes, une solution serait de coupler le protocole d'enregistrement, à une imagerie scanner. Cependant, cet examen expose le patient à une irradiation importante. Ainsi, le choix de ne pas réaliser cet examen a été préféré.

La construction des marqueurs

Choix des marqueurs

Le choix des marqueurs a été guidé par l'expertise des potentiels anormaux disponible à l'IHU Liryc, par les études bibliographiques sur ce sujet et par l'observation des signaux simulés dans le modèle *in silico*. Certains marqueurs, semblent après analyse, redondants, tels que le skewness et le kurtosis qui suivent la même tendance. Le skewness n'est d'ailleurs jamais sélectionné comme discriminant dans la comparaison entre un groupe contrôle et un groupe pathologique, par la méthode de Gram-Schmidt. Bien que cette méthode permette de s'affranchir de toute redondance entre les descripteurs, un tri au préalable, des descripteurs corrélés permettrait de réduire la durée d'analyse.

Analyse de 128 voies

L'ensemble des 128 voies enregistrées génèrent de l'information redondante. Un nombre plus restreint d'électrodes (comme 64 par exemple) est à analyser dans de futures études. Cette analyse permettrait de sélectionner le nombre minimal d'électrodes, simplifiant d'autant plus l'examen, dans l'objectif de la stratification du risque de la population générale.

Variabilité de mesure de la durée du QRS filtré

Le marqueur correspondant à la durée du QRS filtré entre 40-250 Hz est le marqueur ayant la plus grande variabilité de mesure. En effet, l'indicateur de fin du QRS, très sensible au niveau du bruit, est détecté automatiquement pour les 128 signaux. Certains signaux sont davantage bruités que d'autres, notamment les signaux situés aux extrémités des bandes d'électrodes, il est donc plus difficile de placer l'indicateur de fin pour ces électrodes. C'est notamment la variabilité de mesure de ce marqueur, qui nous a conduit à utiliser les paramètres statistiques du minimum à 5% et du maximum à 95%, afin de s'affranchir des valeurs aberrantes dues aux erreurs de placement.

Décomposition en ondelettes : choix de l'ondelette mère

Le choix de l'ondelette mère la plus appropriée à la problématique de ce travail, soit la détection de micro-potentiels à la surface du torse, est un réel challenge puisqu'il n'existe pas de méthode standard pour sa sélection. Dans notre analyse, l'ondelette mère de Daubechie à l'ordre 6 a été sélectionnée, d'après l'étude de Senhadji et al. [Senhadji et al., 1995]. Dans cette étude, Senhadji compare 3 différentes ondelettes : Daubechies, Spline et Morlet. Il conclut à la supériorité de l'ondelette de Daubechie, dans le traitement des battements cardiaques anormaux. Cependant d'autres études, comme celles de Meste et al. et d'Addison et al. [Meste et al., 1994, Addison, 2005] préfèrent l'utilisation de l'ondelette de Morlet dans l'analyse de l'ECG, alors que Sahambi et al. [Sahambi et al., 1997] fait le choix d'utiliser l'ondelette gaussienne à l'ordre 1. La

disparité de ces résultats montre qu'il n'existe pas de référence quant au choix de l'ondelette mère dans l'analyse des battements cardiaques. D'autres ondelettes mères pourront être testées dans de futurs travaux.

Méthode de classification

Méthode de classement des descripteurs

L'orthogonalisation de Gram-Schmidt a été utilisée afin de classer les descripteurs selon leur pertinence à discriminer les patients contrôles, des patients pathologiques. Cette méthode permet de s'affranchir de la redondance entre les descripteurs. D'autres techniques de sélection des descripteurs auraient également pu être employées, telles que les arbres de décision, les forêts d'arbres décisionnels, le LASSO, etc. Ces autres techniques pourront être testées dans de futures études, afin d'identifier la technique qui permettra d'atteindre les meilleurs résultats.

Choix du test statistique

Un test statistique a été appliqué, pour tester la probabilité d'un échantillon d'appartenir à la distribution des patients contrôles. Le choix d'un test unilatéral droit ou gauche, ou le choix d'un test bilatéral (combinaison d'un test unilatéral gauche et droite), a été sélectionné grâce à notre expertise et aux études bibliographiques. Par exemple, la durée du QRS et la valeur de la fragmentation du QRS sont reconnues comme supérieures pour les patients avec des anomalies structurelles, que pour les patients sans anomalies structurelles. Un test unilatéral droit a donc été sélectionné pour les tests statistiques de ces deux marqueurs. Lorsque aucune hypothèse n'a permis d'effectuer un choix concernant la "direction" du traitement, le test bilatéral a été sélectionné. Cependant, le choix d'un test bilatéral est plus restrictif qu'un test unilatéral. En effet, le seuil de rejet choisi pour un test bilatéral est de $\frac{\alpha}{2}$, de chaque côté de la distribution, tandis que ce seuil est égal à α pour un test unilatéral droit ou gauche. En d'autres mots, une différence non significative de l'appartenance d'un échantillon à une distribution, réalisée avec un test bilatéral, pourrait s'avérer significative pour un test unilatéral. Le choix de la direction du test statistique influe donc les résultats du score. C'est le cas du marqueur du RMS. La valeur du RMS des hautes fréquences, au vu des résultats obtenus dans cette étude, semble plus faible pour les patients avec des anomalies structurelles, que pour les patients contrôles. Cependant, la "quantité" de hautes fréquences pour les patients avec des ischémies, reste un sujet discuté. Tandis que Morellato et al. [Morellato et al., 2018] évoque une valeur de RMS des fréquences comprises entre 180 Hz et 250 Hz, supérieure pour les patients après un infarctus du

myocarde, de même que Boyle et al. [Boyle et al., 1966], argumentant que les patients avec des ischémies possédaient plus de hautes fréquences que les patients contrôles ; Goldberger et al. [Goldberger et al., 1980] montre des valeurs plus faibles du RMS entre 80hz et 300Hz pour les patients après un infarctus. La divergence des avis et des résultats nous a donc contraint à choisir un test bilatéral appliqué à ce marqueur, conduisant à des résultats de tests peu significatifs, alors qu'un test unilatéral gauche conduirait à une significativité plus élevée.

Analyse des résultats par pathologie et construction du score

Des descripteurs ont été sélectionnés en fonction de la pathologie traitée. Ce choix, de traiter les pathologies une à une, est justifié par la volonté de comprendre quels sont les descripteurs qui permettent de caractériser chaque pathologie. L'étude de la corrélation entre la localisation des substrats et les zones associées aux descripteurs sélectionnés par la méthode de Gram-Schmidt, ne pouvait être possible que grâce à une analyse des pathologies une à une. Egalement, le choix de ne pas utiliser dans un premier temps, le machine learning pour effectuer la classification entre les patients contrôles et les patients issus des divers groupes pathologiques, a été préféré. Cette classification a été construite à partir d'un système de score, nous permettant une meilleure interprétation des résultats, patient à patient.

Dans de futurs travaux, le machine learning, couplé à une méthode de sélection des descripteurs, pourront être appliqués aux 1680 descripteurs, servant à décrire chaque patient, afin de classer chaque patient selon deux groupes : patients contrôles et patients avec des cardiopathies structurelles. Un traitement multidimensionnelle de l'information pourra également être réalisé

Bases de données

Hétérogénéité entre les groupes de patients

Un groupe contrôle constitué de 27 patients, et 4 groupes de pathologies/arythmies, la DAVD, les CMs, le BRs et la FVI, respectivement constitués de 16, 32, 21 et 32 patients sont étudiés dans ce travail. Le nombre de patients dans chaque groupe est homogène excepté pour le groupe de DAVD (N=16) avec un nombre de patients plus réduit. Cependant, la moyenne de l'âge de chaque groupe est hétérogène. Cette hétérogénéité peut être remarquée en comparant le groupe contrôle avec une moyenne d'âge de 30 ± 9 ans et le groupe des CMs avec une moyenne d'âge de 61 ± 13 ans. Egalement, un déséquilibre des groupes dans la proportion d'hommes et de femmes est à observer, comme par exemple le groupe de DAVD constitué de 1 femme et de 15

hommes.

Hétérogénéité au sein des groupes de patients

Par ailleurs, une hétérogénéité au sein même des groupes de pathologie est à noter. Dans le groupe des patients atteints du syndrome de Brugada, 6 patients sur 21 ont un trouble du rythme. Également, cette hétérogénéité peut être observée dans la population contrôle, "polluée" par 2 patients, qui après des examens complémentaires, laissent apparaître des anomalies électriques. De plus, un patient du groupe contrôle possède un bloc de branche droit. L'exclusion des patients avec des blocs de branche, droit ou gauche, dans l'analyse des PTV a longtemps été débattue. Brembilla-Perrot et al. et Fontaine et al. [Brembilla-Perrot et al., 1997, Fontaine et al., 1991], ont démontré que les patients avec un bloc de branche avaient une durée de QRS supérieure aux patients sans blocs de branche, augmentant le nombre de faux positifs à l'examen des potentiels tardifs. Les patients avec des blocs de branche, n'ont pas été exclus de cette étude. Deux patients dans le groupe des CM ont un bloc de branche gauche. Cependant, un seul patient du groupe contrôle possède un bloc de branche, ce qui n'est pas suffisant pour constituer une base consistante de comparaison pour des patients pathologiques avec un bloc de branche.

Une analyse intéressante serait de comparer des patients atteints de cardiopathies avec des épisodes d'arythmies ventriculaires (TV/FV), à des patients atteints de cardiopathies sans épisodes d'arythmies ventriculaires, notamment pour la population des Brugada et des cardiomyopathies. Cette analyse nécessitera un plus grand nombre de patients inclus dans chaque population.

Le temps imparti pour réaliser ce travail et collecter les données, et la rareté de certaines de ces arythmies/pathologies, ne nous a pas permis de construire des bases de données complètement homogènes. Dans le futur, une homogénéisation des données cliniques sera réalisée. La taille des populations d'études sera également augmentée.

Résultats de la classification

Classification des patients contrôles

Les résultats des classifications des patients contrôles VS les 4 différents groupes de patients pathologiques montrent que 6 patients contrôles sont fréquemment mal classés parmi les 4 analyses. Les patients #CONT_16 et #CONT_22 sont mal classés dans 3 analyses sur 4. Le patient #CONT_16 a un bloc de branche droit qui comme cela a été mentionné précédemment, fausse notre analyse. En revanche le patient #CONT_22 n'a pas d'anomalie apparente, mais des examens complémentaires sont prévus afin

d'étudier plus précisément l'activité électrique cardiaque de ce patient. Les patients #CONT_8, #CONT_14 et #CONT_24 sont mal classés dans 2 analyses sur 4. Les patients #CONT_8 et #CONT_24 ont la maladie de bouveret mais sans anomalie structurelle à notre connaissance. Le patient #CONT_14, possède une voie accessoire qui n'est pas une anomalie structurelle. Ce patient a été re-examiné au vu de nos résultats, et une anomalie électrique a été détectée. Enfin le patient #CONT_27, mal classé dans une seule analyse, a également été re-examiné et une anomalie électrique avec un aspect "brugadoïde" a été détectée.

Sélection du nombre de descripteurs

Le nombre minimal de descripteurs servant à discriminer les patients contrôles des patients sains, reflète la difficulté à séparer certaines pathologies des autres. Le nombre minimal de descripteurs sélectionnés pour les DAVD est de 5, de 11 pour les CMs, de 11 pour les Brugada et de 8 pour les FVI. Ainsi, le groupe des DAVD semble plus simple à discriminer d'une population contrôle, que les autres pathologies.

Localisation des substrats

Une corrélation entre la localisation des substrats et les zones (associées aux niveaux de granularité) sélectionnées lors de la sélection de Gram Schmidt est à investiguer. En effet les patients atteints de DAVD ont par définition un ventricule droit endommagé par de la fibrose. Or 4 descripteurs sur 5 sélectionnés sont analysés sur la partie droite du torse. Concernant le syndrome de Brugada la zone supérieure gauche correspond à la zone du RVOT altérée chez ces patients . Trois descripteurs sur 11 sont analysés sur la partie supérieure gauche du torse et trois autres descripteurs sur 11 sont analysés sur la partie inférieure gauche du torse (3 autres descripteurs sont analysés sur tout le torse, 1 est analysé sur la partie SD et 1 sur la partie ID). Ainsi, bien que ces résultats ne permettent pas de conclure quant à une corrélation entre la localisation du substrat et la sélection des descripteurs, cette hypothèse est à approfondir.

Egalement, une étude annexe analysant une sélection de descripteurs pour chaque patient sera réalisée. Pour chaque patient, une représentation du torse et des 128 valeurs associées à chaque descripteur, sera observée afin d'analyser si la région altérée du myocarde peut être localisée par ces descripteurs.

Valeur du score de risque

Dans cette étude, la corrélation entre la valeur du score de risque et la sévérité de la pathologie pour chaque patient, n'a pas été investiguée. Cela fera l'objet de prochains travaux. La création d'un groupe de patients "à surveiller" qui ne seront ni classés

dans le groupe d'une cardiopathie structurelle, ni dans le groupe contrôle, pourra être envisagée, lorsque la valeur du score pour ces patient sera proche du seuil de classification choisi.

Conclusion générale

L'objectif de cette thèse était de proposer une méthode robuste, visant à caractériser et à détecter les potentiels anormaux, associés à la présence de substrats structurels arythmogènes, dans l'amélioration de la stratification du risque de mort subite. La population visée était, les patients avec des pathologies structurelles non identifiées par les examens cliniques actuels, comme les fibrillations ventriculaires idiopathiques.

Après avoir rappelé les fondements de l'électrophysiologie cardiaque dans une première partie, la seconde étape consistait à caractériser la signature électrique des potentiels anormaux et de montrer qu'il était possible de les détecter à la surface du torse. Pour ce faire, un état de l'art des potentiels anormaux mesurés à la surface du cœur, présentant leurs propriétés, fut dressé. Puis, l'examen de détection des micro-potentiels ventriculaires tardifs a été décrit. Cet examen est basé sur une technique de SAECG efficace pour réduire le bruit blanc, afin de mettre en évidence les micro-potentiels. Cependant, la méthode de détection des potentiels tardifs, n'est pas suffisante lorsqu'il s'agit de détecter des micro-potentiels se produisant durant l'activité ventriculaire principale. Afin d'améliorer les performances de détection des potentiels micro-voltés, un modèle *in silico* générant des potentiels anormaux issus de cicatrices myocardiques, a été étudié. A partir de ce modèle, un ensemble de marqueurs électriques a été identifié afin de mieux caractériser ces micro-potentiels à la surface. La dernière étape a consisté à tester des descripteurs, dérivés des marqueurs électriques, sur les données cliniques, afin d'évaluer leur performance à détecter les micro-potentiels à la surface du torse. Quatre pathologies associées à des substrats structurels anormaux ont été étudiées : 1. la dysplasie arythmogène du ventricule droit, 2. les cardiomyopathies, 3. le syndrome de Brugada et 4. la fibrillation ventriculaire idiopathique (FVI). Un groupe de référence appelé, contrôle, a également été constitué. Enfin, un score de risque correspondant au risque de développer/d'avoir une cardiopathie structurelle, a été créé pour chaque patient.

Les résultats de ce travail, montrent de bonnes performances des descripteurs, à ca-

racteriser et détecter les substrats structurels. La pertinence du score de risque dans l'amélioration de la stratification du risque d'arythmies ventriculaires létales, a été démontrée à travers l'analyse des 4 populations d'études, notamment dans l'étude de la population de FVI. Les résultats de cette thèse sont très prometteurs et la méthodologie mise en place visant à améliorer la stratification du risque de mort subite est robuste, bien que plusieurs axes d'améliorations soient envisagés. Ainsi, ce travail permettra le lancement de nouvelles études pour lesquelles, des paramètres cliniques, tels que l'âge, le sexe, le poids, les antécédents médicaux, etc. ; et des marqueurs associés à des anomalies de la repolarisation ventriculaire, viendront compléter les résultats de cette thèse.

Bibliographie

- [Tan,] The role of catheter ablation in the management of ventricular tachycardia â Johns Hopkins University.
- [Abboud et al., 1983] Abboud, S., Belhassen, B., Pelleg, A., Laniado, S., and Sadeh, D. (1983). An advanced non-invasive technique for the recording of his bundle potential in man. Journal of Electrocardiology, 16(4) :397–402.
- [Abboud et al., 1987] Abboud, S., Cohen, R. J., Selwyn, A., Ganz, P., Sadeh, D., and Friedman, P. L. (1987). Detection of transient myocardial ischemia by computer analysis of standard and signal-averaged high-frequency electrocardiograms in patients undergoing percutaneous transluminal coronary angioplasty. Circulation, 76(3) :585–96.
- [Abe et al., 2012] Abe, A., Kobayashi, K., Yuzawa, H., Sato, H., Fukunaga, S., Fujino, T., Okano, Y., Yamazaki, J., Miwa, Y., Yoshino, H., and Ikeda, T. (2012). Comparison of late potentials for 24 hours between brugada syndrome and arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy using a novel signal-averaging system based on holter eeg. Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology, 5(4) :789–795.
- [Addison, 2005] Addison, P. S. (2005). Wavelet transforms and the ECG : A review.
- [Al-Khatib et al., 2018] Al-Khatib, S. M., Stevenson, W. G., Ackerman, M. J., Bryant, W. J., Callans, D. J., Curtis, A. B., Deal, B. J., Dickfeld, T., Field, M. E., Fonarow, G. C., Gillis, A. M., Granger, C. B., Hammill, S. C., Hlatky, M. A., Joglar, J. A., Kay, G. N., Matlock, D. D., Myerburg, R. J., and Page, R. L. (2018). 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death : A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm, 15(10) :e73–e189.
- [Al-Nashash et al., 1988] Al-Nashash, H. A. M., Kelly, S. W., and Taylor, D. J. E. (1988). Beat-to-beat detection of His-Purkinje system signals using adaptive filters. Medical & Biological Engineering & Computing, 26(2) :117–125.
- [Allessie et al., 1977] Allessie, M. A., Bonke, F. I., and Schopman, F. J. (1977). Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The 'leading circle' concept : a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. Circulation Research, 41(1) :9–18.
- [Anderson et al., 2019] Anderson, R. D., Kumar, S., Kalman, J. M., Sanders, P., Sacher, F., Hocini, M., Jais, P., Haïsaquerre, M., and Lee, G. (2019). Catheter Ablation of Ventricular Fibrillation.
- [Assomull et al., 2006] Assomull, R. G., Prasad, S. K., Lyne, J., Smith, G., Burman, E. D., Khan, M., Sheppard, M. N., Poole-Wilson, P. A., and Pennell, D. J. (2006). Cardiovascular Magnetic

-
- Resonance, Fibrosis, and Prognosis in Dilated Cardiomyopathy. Journal of the American College of Cardiology, 48(10) :1977–1985.
- [Bakker, 2019] Bakker, J. M. (2019). Electrogram recording and analyzing techniques to optimize selection of target sites for ablation of cardiac arrhythmias. Pacing and Clinical Electrophysiology, 42(12) :1503–1516.
- [Bear et al., 2015] Bear, L. R., Cheng, L. K., LeGrice, I. J., Sands, G. B., Lever, N. A., Paterson, D. J., and Smail, B. H. (2015). Forward Problem of Electrocardiography : Is It Solved? Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology, 8(3) :677–684.
- [Berbari et al., 1983] Berbari, E. J., Collins, S. M., Salu, Y., and Arzbaeher, R. (1983). Orthogonal Surface Lead Recordings of His-Purkinje Activity : Comparison of Actual and Simulated Waveforms. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, BME-30(3) :160–167.
- [Berbari et al., 1973] Berbari, E. J., Lazzara, R., Samet, P., and Scherlag, B. J. (1973). Noninvasive technique for detection of electrical activity during the P-R segment. Circulation, 48(5) :1005–13.
- [Berbari et al., 1979] Berbari, E. J., Lazzara, R., and Scherlag, B. J. (1979). The Effects of Filtering the His-Purkinje System Electrocardiogram. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, BME-26(2) :82–85.
- [Berbari et al., 1978] Berbari, E. J., Scherlag, B. J., Hope, R. R., and Lazzara, R. (1978). Recording from the body surface of arrhythmogenic ventricular activity during the S-T segment. The American Journal of Cardiology, 41(4) :697–702.
- [Björck, 1994] Björck, Å. (1994). Numerics of Gram-Schmidt orthogonalization. Linear Algebra and Its Applications, 197-198(C) :297–316.
- [Boyle et al., 1966] Boyle, D., Carson, P., and Hamer, J. (1966). High frequency electrocardiography in ischaemic heart disease. British heart journal, 28(4) :539–545.
- [Brembilla-Perrot, 2005] Brembilla-Perrot, B. (2005). Ventricular late potentials.
- [Brembilla-Perrot et al., 1997] Brembilla-Perrot, B., Terrier De La Chaise, A., Jacquemin, L., Beurrier, D., and Houplon, P. (1997). The signal-averaged electrocardiogram is of limited value in patients with bundle branch block and dilated cardiomyopathy in predicting inducible ventricular tachycardia or death. American Journal of Cardiology, 79(2) :154–159.
- [Brugada and Brugada, 1992] Brugada, P. and Brugada, J. (1992). Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death : A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. Journal of the American College of Cardiology, 20(6) :1391–1396.
- [Calkins et al., 2017] Calkins, H., Corrado, D., and Marcus, F. (2017). Risk Stratification in Arrhythmogenic Right Ventricular Cardiomyopathy. Circulation, 136(21) :2068–2082.
- [Campos et al., 2015] Campos, B., Jauregui, M. E., Marchlinski, F. E., Dixit, S., and Gerstenfeld, E. P. (2015). Use of a novel fragmentation map to identify the substrate for ventricular tachycardia in postinfarction cardiomyopathy. Heart Rhythm, 12(1) :95–103.
- [Campuzano et al., 2015] Campuzano, O., Sarquella-Brugada, G., Arbelo, E., Brugada, J., and Brugada, R. (2015). Short QT syndrome. In Horizons in World Cardiovascular Research, volume 8, pages 137–147. Nova Science Publishers, Inc.
- [Caref et al., 1989] Caref, E. B., Turitto, G., Ibrahim, B. B., Henkin, R., and El-Sherif, N. (1989). Role of bandpass filters in optimizing the value of the signal-averaged electrocardiogram as a

-
- predictor of the results of programmed stimulation. The American Journal of Cardiology, 64(1) :16–26.
- [Cassidy et al., 1984a] Cassidy, D. M., Vassallo, J. A., Buxton, A. E., Doherty, J. U., Marchlinski, F. E., and Josephson, M. E. (1984a). The value of catheter mapping during sinus rhythm to localize site of origin of ventricular tachycardia. Circulation, 69(6) :1103–1110.
- [Cassidy et al., 1984b] Cassidy, D. M., Vassallo, J. A., Marchlinski, F. E., Buxton, A. E., Untereker, W. J., and Josephson, M. E. (1984b). Endocardial mapping in humans in sinus rhythm with normal left ventricles : Activation patterns and characteristics of electrograms. Circulation, 70(1) :37–42.
- [Christov et al., 2006] Christov, I., Dotsinsky, I., Simova, I., Prokopova, R., Trendafilova, E., and Naydenov, S. (2006). Dataset of manually measured QT intervals in the electrocardiogram. BioMedical Engineering Online, 5 :31.
- [Coumel, 1987] Coumel, P. (1987). The management of clinical arrhythmias. An overview on invasive versus non-invasive electrophysiology. European Heart Journal, 8(2) :92–99.
- [De Bakker and Wittkampf, 2010] De Bakker, J. M. and Wittkampf, F. H. (2010). The pathophysiologic basis of fractionated and complex electrograms and the impact of recording techniques on their detection and interpretation. Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology, 3(2) :204–213.
- [Denes et al., 1983] Denes, P., Santarelli, P., Hauser, R. G., and Uretz, E. F. (1983). Quantitative analysis of the high-frequency components of the terminal portion of the body surface QRS in normal subjects and in patients with ventricular tachycardia. Circulation, 67(5) :1129–1138.
- [Durrer et al., 1961] Durrer, D., Formijne, P., van Dam, R. T., Büller, J., van Lier, A. A., and Meyler, F. L. (1961). The electrocardiogram in normal and some abnormal conditions. In revived human fetal heart and in acute and chronic coronary occlusion. American Heart Journal, 61(3) :303–314.
- [Durrer et al., 1971] Durrer, D., Van Dam, R. T., Freud, G. E., and Janse, M. J. (1971). Re-entry and ventricular arrhythmias in local ischemia and infarction of the intact dog heart. Proceedings of the Koninklijke Nederlandse Akademie van Wetenschappen - Series C, 74(4) :321–334.
- [El-Sherif et al., 1977] El-Sherif, N., Scherlag, B. J., Lazzara, R., and Hope, R. R. (1977). Re-entrant ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. 1. Conduction characteristics in the infarction zone. Circulation, 55(5) :686–702.
- [El-Sherif et al., 1981] El-Sherif, N., Smith, R. A., and Evans, K. (1981). Canine ventricular arrhythmias in the late myocardial infarction period. VIII. Epicardial mapping of reentrant circuits. Circulation Research, 49(1) :255–265.
- [El-Sherif et al., 1989] El-Sherif, N., Ursell, S. N., Bekheit, S., Fontaine, J., Turitto, G., Henkin, R., and Caref, E. B. (1989). Prognostic significance of the signal-averaged ECG depends on the time of recording in the postinfarction period. American Heart Journal, 118(2) :256–264.
- [Flowers et al., 1974] Flowers, N. C., Hand, R. C., Orander, P. C., Miller, C. B., Walden, M. O., and Horan, L. G. (1974). Surface recording of electrical activity from the region of the bundle of His. The American Journal of Cardiology, 33(3) :384–389.
- [Flowers et al., 1969] Flowers, N. C., Horan, L. G., Tolleson, W. J., and Thomas, J. R. (1969). Localization of the site of myocardial scarring in man by high-frequency components. Circulation, 40(6) :827–834.
- [FLOWERS et al., 1990] FLOWERS, N. C., HORAN, L. G., and YANG, W. (1990). Application of Beat-to-Beat Techniques. Pacing and Clinical Electrophysiology, 13(12) :2148–2155.

-
- [Flowers et al., 1983] Flowers, N. C., Shvartsman, V., Horan, L. G., Palakurthy, P., Sohi, G. S., and Sridharan, M. R. (1983). Analysis of PR subintervals in normal subjects and early studies in patients with abnormalities of the conduction system using surface his bundle recordings. Journal of the American College of Cardiology, 2(5) :939–946.
- [Flowers et al., 1981] Flowers, N. C., Shvartsman, V., Kennelly, B. M., Sohi, G. S., and Horan, L. G. (1981). Surface recording of His-Purkinje activity on an every-beat basis without digital averaging. Circulation, 63(4) :948–52.
- [Fontaine et al., 1991] Fontaine, J. M., Rao, R., Henkin, R., Suneja, R., Ursell, S. N., and El-Sherif, N. (1991). Study of the influence of left bundle branch block on the signal-averaged electrocardiogram : A qualitative and quantitative analysis. American Heart Journal, 121(2 PART 1) :494–508.
- [FRANK, 1956] FRANK, E. (1956). An accurate, clinically practical system for spatial vectorcardiography. Circulation, 13(5) :737–749.
- [Goldberger et al., 1981] Goldberger, A. L., Bhargava, V., Froelicher, V., and Covell, J. (1981). Effect of myocardial infarction on high-frequency QRS potentials. Circulation, 64(1) :34–42.
- [Goldberger et al., 1980] Goldberger, A. L., Bhargava, V., Froelicher, V., Covell, J., and Mortara, D. (1980). Effect of myocardial infarction on the peak amplitude of high frequency QRS potentials. Journal of Electrocardiology, 13(4) :367–371.
- [Goldberger, 1942] Goldberger, E. (1942). A simple, indifferent, electrocardiographic electrode of zero potential and a technique of obtaining augmented, unipolar, extremity leads. American Heart Journal, 23(4) :483–492.
- [GOMES et al., 1988] GOMES, J. A., MEHRA, R., BARRECA, P., WINTERS, S. L., ERGIN, A., ESTIOKO, M., and MINDITCH, B. P. (1988). A Comparative Analysis of Signal Averaging of the Surface QRS Complex and Signal Averaging of Intracardiac and Epicardial Recordings in Patients with Ventricular Tachycardia. Pacing and Clinical Electrophysiology, 11(3) :271–282.
- [Gomes et al., 1987] Gomes, J. A., Winters, S. L., Stewart, D., Targonski, A., and Barreca, P. (1987). Optimal bandpass filters for time-domain analysis of the signal-averaged electrocardiogram. The American Journal of Cardiology, 60(16) :1290–1298.
- [Graeme et al., 1971] Graeme, J. G., Tobey, G. E., Huelsman, L. P., and Burr-Brown Research Corporation. (1971). Operational amplifiers : design and applications. McGraw-Hill.
- [Gray et al., 1995] Gray, R. A., Jalife, J., Panfilov, A. V., Baxter, W. T., Cabo, C., Davidenko, J. M., Pertsov, A. M., and Winfree, A. T. (1995). Mechanisms of cardiac fibrillation. Science, 270(5239) :1222–1225.
- [Haïssaguerre et al., 2008] Haïssaguerre, M., Derval, N., Sacher, F., Jesel, L., Deisenhofer, I., De Roy, L., Pasquié, J. L., Nogami, A., Babuty, D., Yli-Mayry, S., De Chillou, C., Scanu, P., Mabo, P., Matsuo, S., Probst, V., Le Scouarnec, S., Defaye, P., Schlaepfer, J., Rostock, T., Lacroix, D., Lamaison, D., Lavergne, T., Aizawa, Y., Englund, A., Anselme, F., O’Neill, M., Hocini, M., Kang, T. L., Knecht, S., Veenhuyzen, G. D., Bordachar, P., Chauvin, M., Jais, P., Coureau, G., Chene, G., Klein, G. J., and Clémenty, J. (2008). Sudden cardiac arrest associated with early repolarization. New England Journal of Medicine, 358(19) :2016–2023.
- [Haïssaguerre et al., 2020] Haïssaguerre, M., Duchateau, J., Dubois, R., Hocini, M., Cheniti, G., Sacher, F., Lavergne, T., Probst, V., Surget, E., Vigmond, E., Welte, N., Chauvel, R., Derval, N.,

-
- Pambrun, T., Jais, P., Nademanee, W., and Bernus, O. (2020). Idiopathic Ventricular Fibrillation Role of Purkinje System and Microstructural Myocardial Abnormalities.
- [Haïssaguerre et al., 2018] Haïssaguerre, M., Hocini, M., Cheniti, G., Duchateau, J., Sacher, F., Puyo, S., Cochet, H., Takigawa, M., Denis, A., Martin, R., Derval, N., Bordachar, P., Ritter, P., Ploux, S., Pambrun, T., Klotz, N., Massoulié, G., Pillois, X., Dallet, C., Schott, J.-J., Scouarnec, S., Ackerman, M. J., Tester, D., Piot, O., Pasquié, J.-L., Leclerc, C., Hermida, J.-S., Gandjbakhch, E., Maury, P., Labrousse, L., Coronel, R., Jais, P., Benoist, D., Vigmond, E., Potse, M., Walton, R., Nademanee, K., Bernus, O., and Dubois, R. (2018). Localized Structural Alterations Underlying a Subset of Unexplained Sudden Cardiac Death. *Circulation. Arrhythmia and electrophysiology*, 11(7) :e006120.
- [Haïssaguerre et al., 2002] Haïssaguerre, M., Shoda, M., Jaïs, P., Nogami, A., Shah, D. C., Kautzner, J., Arentz, T., Kalushe, D., Lamaison, D., Griffith, M., Cruz, F., De Paola, A., Gaïta, F., Hocini, M., Garrigue, S., Macle, L., Weerasooriya, R., and Clémenty, J. (2002). Mapping and ablation of idiopathic ventricular fibrillation. *Circulation*, 106(8) :962–967.
- [Hershberger et al., 2010] Hershberger, R. E., Morales, A., and Siegfried, J. D. (2010). Clinical and genetic issues in dilated cardiomyopathy : A review for genetics professionals.
- [Hishimoto and Sawayama, 1975] Hishimoto, Y. and Sawayama, T. (1975). Non-invasive recording of His bundle potential in man. Simplified method. *British heart journal*, 37(6) :635–9.
- [HOLTER and GENERELLI, 1949] HOLTER, N. J. and GENERELLI, J. A. (1949). Remote recording of physiological data by radio. *Rocky Mountain medical journal*, 46(9) :747–51.
- [Hombach et al., 1982] Hombach, V., Braun, V., Höpp, H.-W., Gil-Sanchez, D., Scholl, H., Behrenbeck, D. W., Tauchert, M., and Hilger, H. H. (1982). The applicability of the signal averaging technique in clinical cardiology. *Clinical Cardiology*, 5(2) :107–124.
- [Horan et al., 1972] Horan, L. G., Flowers, N. C., and Miller, C. B. (1972). A rapid assay of dipolar and extradipolar content in the human electrocardiogram. *Journal of Electrocardiology*, 5(3) :211–223.
- [Hsia et al., 2003] Hsia, H. H., Callans, D. J., and Marchlinski, F. E. (2003). Characterization of endocardial electrophysiological substrate in patients with nonischemic cardiomyopathy and monomorphic ventricular tachycardia. *Circulation*, 108(6) :704–710.
- [Jaïs et al., 2012] Jaïs, P., Maury, P., Khairy, P., Sacher, F., Nault, I., Komatsu, Y., Hocini, M., Forclaz, A., Jadidi, A. S., Weerasooriya, R., Shah, A., Derval, N., Cochet, H., Knecht, S., Miyazaki, S., Linton, N., Rivard, L., Wright, M., Wilton, S. B., Scherr, D., Pascale, P., Roten, L., Pederson, M., Bordachar, P., Laurent, F., Kim, S. J., Ritter, P., Clémenty, J., and Haïssaguerre, M. (2012). Elimination of local abnormal ventricular activities : A new end point for substrate modification in patients with scar-related ventricular tachycardia. *Circulation*, 125(18) :2184–2196.
- [Jalife, 2000] Jalife, J. (2000). Ventricular Fibrillation : Mechanisms of Initiation and Maintenance. *Annual Review of Physiology*, 62(1) :25–50.
- [Janse et al., 1986] Janse, M. J., Kleber, A. G., Capucci, A., Coronel, R., and Wilms-Schopman, F. (1986). Electrophysiological basis for arrhythmias caused by acute ischemia. Role of the subendocardium. *Journal of Molecular and Cellular Cardiology*, 18(4) :339–355.
- [Jaros et al., 2019] Jaros, R., Martinek, R., and Danys, L. (2019). Comparison of different electrocardiography with vectorcardiography transformations. *Sensors (Switzerland)*, 19(14).

-
- [Kléber and Rudy, 2004] Kléber, A. G. and Rudy, Y. (2004). Basic Mechanisms of Cardiac Impulse Propagation and Associated Arrhythmias.
- [Kofune et al., 2011] Kofune, M., Watanabe, I., Ohkubo, K., Ashino, S., Okumura, Y., Nagashima, K., Mano, H., Nakai, T., Kasamaki, Y., and Hirayama, A. (2011). Clarifying the Arrhythmogenic Substrate for Brugada Syndrome. International Heart Journal, 52(5) :290–294.
- [Krummen et al., 2016] Krummen, D. E., Ho, G., Villongco, C. T., Hayase, J., and Schricker, A. A. (2016). Ventricular fibrillation : Triggers, mechanisms and therapies.
- [Lander et al., 1993] Lander, P., Berbari, E. J., Rajagopalan, C. V., Vatterott, P., and Lazzara, R. (1993). Critical analysis of the signal-averaged electrocardiogram. Improved identification of late potentials. Circulation, 87(1) :105–117.
- [LANGNER and GESELOWITZ, 1960] LANGNER, P. H. and GESELOWITZ, D. B. (1960). Characteristics of the Frequency Spectrum in the Normal Electrocardiogram and in Subjects Following Myocardial Infarction. Circulation Research, 8(3) :577–584.
- [Leenhardt et al., 2012] Leenhardt, A., Denjoy, I., and Guicheney, P. (2012). Catecholaminergic polymorphic ventricular tachycardia. Circulation : Arrhythmia and Electrophysiology, 5(5) :1044–1052.
- [Liew, 2015] Liew, R. (2015). Sudden Cardiac Death Risk Stratification - An Update. European cardiology, 10(2) :118–122.
- [Lopera and Curtis, 2009] Lopera, G. and Curtis, A. B. (2009). Risk stratification for sudden cardiac death : current approaches and predictive value. Current cardiology reviews, 5(1) :56–64.
- [Macfarlane et al., 2010] Macfarlane, P., Oosterom, A. V., Pahlm, O., and Kligfield, P. (2010). Comprehensive electrocardiology.
- [Mallat and Hwang, 1992] Mallat, S. and Hwang, W. L. (1992). Singularity detection and processing with wavelets. IEEE Transactions on Information Theory, 38(2) :617–643.
- [Malmivuo and Plonsey, 1995] Malmivuo, J. and Plonsey, R. (1995). Bioelectromagnetism. 13. Electroencephalography. In Principles and Applications of Bioelectric and Biomagnetic Fields, chapter 13, pages 247–264.
- [Marchlinski et al., 2000] Marchlinski, F. E., Callans, D. J., Gottlieb, C. D., and Zado, E. (2000). Linear Ablation Lesions for Control of Unmappable Ventricular Tachycardia in Patients With Ischemic and Nonischemic Cardiomyopathy. Circulation, 101(11) :1288–1296.
- [Marcus et al., 2010] Marcus, F. I., McKenna, W. J., Sherrill, D., Basso, C., Bauce, B., Bluemke, D. A., Calkins, H., Corrado, D., Cox, M. G., Daubert, J. P., Fontaine, G., Gear, K., Hauer, R., Nava, A., Picard, M. H., Protonotarios, N., Saffitz, J. E., Yoerger Sanborn, D. M., Steinberg, J. S., Tandri, H., Thiene, G., Towbin, J. A., Tsatsopoulou, A., Wichter, T., and Zareba, W. (2010). Diagnosis of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy/Dysplasia : Proposed modification of the task force criteria. Circulation, 121(13) :1533–1541.
- [McFarland et al., 1997] McFarland, D. J., McCane, L. M., David, S. V., and Wolpaw, J. R. (1997). Spatial filter selection for EEG-based communication. Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 103(3) :386–394.
- [Meregalli et al., 2005] Meregalli, P. G., Wilde, A. A., and Tan, H. L. (2005). Pathophysiological mechanisms of Brugada syndrome : Depolarization disorder, repolarization disorder, or more?

-
- [Meste et al., 1994] Meste, O., Rix, H., Caminal, P., and Thakor, N. (1994). Ventricular late potentials characterization in time-frequency domain by means of a wavelet transform. IEEE Transactions on Biomedical Engineering, 41(7) :625–634.
- [Morellato et al., 2018] Morellato, J., Chik, W., Barry, M. A., Lu, J., Thiagalingam, A., Kovoor, P., and Pouliopoulos, J. (2018). Quantitative spectral assessment of intracardiac electrogram characteristics associated with post infarct fibrosis and ventricular tachycardia. PLoS ONE, 13(10) :e0204997.
- [Muser et al., 2016] Muser, D., Santangeli, P., Castro, S. A., Pathak, R. K., Liang, J. J., Hayashi, T., Magnani, S., Garcia, F. C., Hutchinson, M. D., Supple, G. G., Frankel, D. S., Riley, M. P., Lin, D., Schaller, R. D., Dixit, S., Zado, E. S., Callans, D. J., and Marchlinski, F. E. (2016). Long-Term Outcome After Catheter Ablation of Ventricular Tachycardia in Patients With Nonischemic Dilated Cardiomyopathy. Circulation. Arrhythmia and electrophysiology, 9(10).
- [Nademanee et al., 2019] Nademanee, K., Haissaguerre, M., Hocini, M., Nogami, A., Cheniti, G., Duchateau, J., Behr, E. R., Saba, M., Bokan, R., Lou, Q., Amnueypol, M., Coronel, R., Khongphatthanayothin, A., and Veerakul, G. (2019). Mapping and Ablation of Ventricular Fibrillation Associated With Early Repolarization Syndrome. Circulation, 140(18) :1477–1490.
- [Nademanee et al., 2011] Nademanee, K., Veerakul, G., Chandanamattha, P., Chaothawee, L., Ariyachaiapanich, A., Jirasirojanakorn, K., Likittanasombat, K., Bhuripanyo, K., and Ngarmukos, T. (2011). Prevention of ventricular fibrillation episodes in brugada syndrome by catheter ablation over the anterior right ventricular outflow tract epicardium. Circulation, 123(12) :1270–1279.
- [Nattel, 2010] Nattel, S. (2010). Sudden Cardio Arrest : When normal ECG variants turn lethal.
- [Ohno, 2016] Ohno, S. (2016). The genetic background of arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy.
- [Physiol and 1906,] Physiol, W. E. A. I. and 1906, U. Le Tl cardiogramme. ci.nii.ac.jp.
- [Potse, 2018] Potse, M. (2018). Scalable and Accurate ECG Simulation for Reaction-Diffusion Models of the Human Heart. Frontiers in Physiology, 9 :370.
- [Priori et al., 2015] Priori, S. G., Blomström-Lundqvist, C., Mazzanti, A., Blom, N., Borggrefe, M., Camm, J., Elliott, P. M., Fitzsimons, D., Hatala, R., Hindricks, G., Kirchhof, P., Kjeldsen, K., Kuck, K.-H., Hernandez-Madrid, A., Nikolaou, N., Norekvål, T. M., Spaulding, C., and Van Veldhuisen, D. J. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. European Heart Journal, 36(41) :2793–2867.
- [Priori et al., 2003] Priori, S. G., Schwartz, P. J., Napolitano, C., Bloise, R., Ronchetti, E., Grillo, M., Vicentini, A., Spazzolini, C., Nastoli, J., Bottelli, G., Folli, R., and Cappelletti, D. (2003). Risk Stratification in the Long-QT Syndrome. New England Journal of Medicine, 348(19) :1866–1874.
- [Richardson et al., 1996] Richardson, P., McKenna, R. W., Bristow, M., Maisch, B., Mautner, B., O’Connell, J., Olsen, E., Thiene, G., Goodwin, J., Gyarfás, I., Martin, I., and Nordet, P. (1996). Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. Circulation, 93(5) :841–842.
- [Rubín et al., 2011] Rubín, J. M., Avanzas, P., Del Valle, R., Renilla, A., Ríos, E., Calvo, D., Lozano, I., Anguera, I., Díaz-Molina, B., Cequier, A., and De La Tassa, C. M. (2011). Atrioventricular conduction disturbance characterization in transcatheter aortic valve implantation with the core-valve prosthesis. Circulation : Cardiovascular Interventions, 4(3) :280–286.

-
- [Sahambi et al., 1997] Sahambi, J. S., Tandon, S. N., and Bhatt, R. K. (1997). Using wavelet transforms for ECG characterization. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, 16(1) :77–83.
- [Samie, 2001] Samie, F. (2001). Mechanisms underlying ventricular tachycardia and its transition to ventricular fibrillation in the structurally normal heart. Cardiovascular Research, 50(2) :242–250.
- [Santangeli et al., 2012] Santangeli, P., Dello Russo, A., Pieroni, M., Casella, M., Di Biase, L., Burkhardt, J. D., Sanchez, J., Lakkireddy, D., Carbucicchio, C., Zucchetti, M., Pelargonio, G., Themistoclakis, S., Camporeale, A., Rossillo, A., Beheiry, S., Hongo, R., Bellocci, F., Tondo, C., and Natale, A. (2012). Fragmented and delayed electrograms within fibrofatty scar predict arrhythmic events in arrhythmogenic right ventricular cardiomyopathy : Results from a prospective risk stratification study. Heart Rhythm, 9(8) :1200–1206.
- [Saoudi et al., 2001] Saoudi, N., Cosío, F., Waldo, A., Chen, S. A., Iesaka, Y., Lesh, M., Saksena, S., Salerno, J., and Schoels, W. (2001). A classification of atrial flutter and regular atrial tachycardia according to electrophysiological mechanisms and anatomical bases : A statement from a joint expert group from the working group of arrhythmias of the European society of cardiology and the. European Heart Journal, 22(14) :1162–1182.
- [Scherlag et al., 1974] Scherlag, B. J., El Sherif, N., Hope, R., and Lazzara, R. (1974). Characterization and localization of ventricular arrhythmias resulting from myocardial ischemia and infarction. Circulation Research, 35(3) :372–383.
- [Scherlag et al., 1969] Scherlag, B. J., Lau, S. H., Helfant, R. H., Berkowitz, W. D., Stein, E., and Damato, A. N. (1969). Catheter technique for recording His bundle activity in man. Circulation, 39(1) :13–18.
- [Schroeter et al., 2012] Schroeter, T., Linke, A., Haensig, M., Merk, D. R., Borger, M. A., Mohr, F. W., and Schuler, G. (2012). Predictors of permanent pacemaker implantation after Medtronic CoreValve bioprosthesis implantation. Europace, 14(12) :1759–1763.
- [Sci and 1876,] Sci, E. M. C. A. and 1876, U. Des variations électriques des muscles et du coeur en particulier, étudiées au moyen de l'électromètre de M. Lippmann.
- [Senhadji et al., 1995] Senhadji, L., Carrault, G., Bellanger, J., and Passariello, G. (1995). Comparing wavelet transforms for recognizing cardiac patterns. IEEE Engineering in Medicine and Biology Magazine, 14(2) :167–173.
- [Shah et al., 2013] Shah, A. J., Hocini, M., Pascale, P., Roten, L., Komatsu, Y., Daly, M., Ramoul, K., Denis, A., Derval, N., Sacher, F., Dubois, R., Bokan, R., Eliatou, S., Strom, M., Ramanathan, C., Jais, P., Ritter, P., and Haissaguerre, M. (2013). Body Surface Electrocardiographic Mapping for Non-invasive Identification of Arrhythmic Sources. Arrhythmia & Electrophysiology Review, 2(1) :16.
- [Simon et al., 2014] Simon, A. B., Leung, B. M., Bersano-Begey, T., Bischof, L. J., and Takayama, S. (2014). The Physiological Measurement Handbook. CRC Press.
- [SIMSON, 1981] SIMSON, M. (1981). Use of Signals in the Terminal Qrs Complex To Identify Patients With Ventricular-Tachycardia After Myocardial-Infarction. Circulation, 64(2) :235–242.
- [Simson et al., 1983] Simson, M. B., Untereker, W. J., Spielman, S. R., Horowitz, L. N., Marcus, N. H., Falcone, R. A., Harken, A. H., and Josephson, M. E. (1983). Relation between late potentials

-
- on the body surface and directly recorded fragmented electrograms in patients with ventricular tachycardia. The American Journal of Cardiology, 51(1) :105–112.
- [Steinberg et al., 1992] Steinberg, J. S., Regan, A., Sciacca, R. R., Bigger, J. T., and Fleiss, J. L. (1992). Predicting arrhythmic events after acute myocardial infarction using the signal-averaged electrocardiogram. The American Journal of Cardiology, 69(1) :13–21.
- [Steinbigler et al., 1999] Steinbigler, P., Haberl, R., Jilge, G., and Steinbeck, G. (1999). Circadian variability of late potential analysis in Holter electrocardiograms. PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology, 22(10) :1448–1456.
- [Stevenson and Soejima, 2007] Stevenson, W. G. and Soejima, K. (2007). Catheter ablation for ventricular tachycardia. Circulation, 115(21) :2750–2760.
- [Stoppiglia et al., 2003] Stoppiglia, H., Rémi Dubois, E., and Oussar YACINEOUSSAR, Y. (2003). Ranking a Random Feature for Variable and Feature Selection Hervé Stoppiglia Gérard Dreyfus. Technical report.
- [Tan et al., 2019] Tan, N., Bear, L., Potse, M., Puyo, S., Meo, M., and Dubois, R. (2019). Analysis of Signal-Averaged Electrocardiogram Performance for Body Surface Recordings. In Computing in Cardiology, volume 2019-Sept. IEEE Computer Society.
- [Verzoni et al., 1989] Verzoni, A., Romano, S., Pozzoni, L., Tarricone, D., Sangiorgio, S., and Croce, L. (1989). Prognostic Significance and Evolution of Late Ventricular Potentials in the First Year After Myocardial Infarction : A Prospective Study. Pacing and Clinical Electrophysiology, 12(P1) :41–51.
- [Waller, 1887] Waller, A. D. (1887). A Demonstration on Man of Electromotive Changes accompanying the Heart’s Beat. The Journal of Physiology, 8(5) :229–234.
- [Wiener et al., 1982] Wiener, I., Mindich, B., and Pitchon, R. (1982). Determinants of ventricular tachycardia in patients with ventricular aneurysms : results of intraoperative epicardial and endocardial mapping. Circulation, 65(5) :856–861.
- [Wilde et al., 2010] Wilde, A. A., Postema, P. G., Di Diego, J. M., Viskin, S., Morita, H., Fish, J. M., and Antzelevitch, C. (2010). The pathophysiological mechanism underlying Brugada syndrome. Depolarization versus repolarization.
- [Williams et al., 1974] Williams, D. O., Scherlag, B. J., Hope, R. R., El-Sherif, N., and Lazzara, R. (1974). The pathophysiology of malignant ventricular arrhythmias during acute myocardial ischemia. Circulation, 50(6) :1163–1172.
- [Williams, 1914] Williams, H. B. (1914). ON THE CAUSE OF THE PHASE DIFFERENCE FREQUENTLY OBSERVED BETWEEN HOMONYMOUS PEAKS OF THE ELECTROCARDIOGRAM. American Journal of Physiology-Legacy Content, 35(3) :292–300.
- [Wilson et al., 1934] Wilson, F. N., Johnston, F. D., Macleod, A. G., and Barker, P. S. (1934). Electrocardiograms that represent the potential variations of a single electrode. American Heart Journal, 9(4) :447–458.
- [Wit et al., 1982] Wit, A. L., Allessie, M. A., Bonke, F. I., Lammers, W., Smeets, J., and Fenoglio, J. J. (1982). Electrophysiologic mapping to determine the mechanism of experimental ventricular tachycardia initiated by premature impulses. Experimental approach and initial results demonstrating reentrant excitation. The American Journal of Cardiology, 49(1) :166–185.

-
- [Zhang et al., 2016] Zhang, P., Tung, R., Zhang, Z., Sheng, X., Liu, Q., Jiang, R., Sun, Y., Chen, S., Yu, L., Ye, Y., Fu, G., Shivkumar, K., and Jiang, C. (2016). Characterization of the epicardial substrate for catheter ablation of Brugada syndrome. Heart Rhythm, 13 :2151–2158.
- [Zipes and Wellens, 1998] Zipes, D. P. and Wellens, H. J. J. (1998). Sudden Cardiac Death. Circulation, 98(21) :2334–2351.

Annexe A

Etude des potentiels tardifs

Sommaire

A.1	Objectif	268
A.2	Matériel et méthode	268
A.3	Résultats	268
A.4	Discussion et conclusion	274

A.1 Objectif

L'examen des potentiels tardifs a été réalisé pour chaque patient grâce à un appareil dédié utilisé en clinique. En parallèle, les PTVs ont également été calculés grâce à un algorithme développé en interne, reproduisant la méthode de Simson, présentée dans le chapitre 5. L'objectif ici est de comparer les performances de détection des PTVs entre ces deux méthodes.

A.2 Matériel et méthode

L'examen des PTVs repose sur l'analyse de trois critères que sont : la durée du QRS filtré, le RMS et le LAS. Un seuil est associé à chacun de ces critères permettant de stratifier les patients possédants des potentiels tardifs VS les patients sans potentiels tardifs. Ces seuils sont : $QRSf > 114$ ms, $RMS < 20\mu V$ et le $LAS > 38$ ms. Un seul critère dépassant la valeur de son seuil suffit pour diagnostiquer un patient comme positif à l'examen des PTVs.

Dans cette analyse les 5 populations sont étudiées : les patients contrôles (N=27), les patients atteints de DAVD (N=16), les patients avec CM (N=32), les patients atteints de BrS (N=21) et les patients avec FVI (N=32). Les deux systèmes de mesures des PTVs comparés dans cette étude, utilisent la

technique de Simson pour calculer les PTV, mais quelques points les différencient. Ces deux méthodes sont présentées en suivant.

1. La méthode intégrée à un appareil clinique permet le calcul des PTV en temps réel. Cette méthode consiste à moyennner autant de battements que nécessaires, afin d'atteindre un niveau de bruit (mesuré sur le segment ST du VM) inférieur à $0.3\mu V$. Une fois que ce niveau de bruit est atteint le SAECG s'arrête. Par abus de langage, cette méthode sera nommée par la suite, **méthode de l'appareil clinique**.
2. Un algorithme basé sur la méthode de Simson a été développé en interne. Cet algorithme a également pour critère un niveau de bruit inférieur à $0.3\mu V$ mais n'arrête pas le SAECG lorsque ce niveau de bruit est atteint. Si la durée du signal enregistré permet de moyennner plus de battements, dans ce cas le SAECG se poursuit, jusqu'à ce que le nombre de battements composant le signal, soit atteint. Par abus de langage, cette méthode sera nommée par la suite **méthode de l'algorithme**.

En résumé, les deux systèmes de mesures se différencient principalement par le nombre de battements moyennés, et le niveau de bruit final obtenu.

Afin de comparer les deux systèmes de mesures, les différences des valeurs mesurées pour chacun des critères sont analysées. Leur capacité à stratifier les patients suivant le résultat de leur test est évaluée.

A.3 Résultats

Comparaison des valeurs des PTV

La comparaison des valeurs des critères des PTVs obtenues avec ces deux méthodes sur l'ensemble des patients, est présentée FIGURE A.1. Ce tableau présente les 3 critères des PTVs, le nombre de battements moyennés, le niveau de bruit, et la décision du test : positif ou négatif pour la détection

des potentiels tardifs. Ce tableau montre une différence notable entre les 3 critères des PTV selon s'ils sont mesurés avec l'algorithme ou avec l'appareil clinique. Ces différences sont analysées plus en détails dans le paragraphe suivant. Ce tableau montre également, que le nombre moyen de battements moyennés est de 245 ± 125 avec l'algorithme contre 125 ± 76 avec l'appareil clinique. De plus, le niveau de bruit mesuré dans le segment ST du VM est de $0.14 \pm 0.10\mu V$ avec l'algorithme contre $0.30 \pm 0.12\mu V$ avec l'appareil clinique. Les moyennes de la durée du QRS et du LAS sont plus élevées lorsqu'ils sont mesurés avec l'algorithme (respectivement, 134 ± 27 et 55 ± 25) qu'avec l'appareil clinique (respectivement, 121 ± 21 et 44 ± 20). La moyenne du RMS en revanche est plus faible lorsqu'elle est mesurée avec l'algorithme (16 ± 16 VS 24 ± 19).

On notera que les PTVs n'ont pas été mesurés pour certains patients avec l'appareil clinique. Ces patients ont donc été exclus des analyses.

PATIENTS	PTV ALGORITHME						PTV CLINIQUE					
	QRSf _a	LAS _a	RMS _a	BATTEMENTS	BRUIT	PTV positif ?	QRSf _c	LAS _c	RMS _c	BATTEMENTS	BRUIT	PTV positif?
CT_1	97	25	43	281	0,10	0	109	25	37	112	0,29	0
CT_2	93	11	71	138	0,40	0	114	27	42	129	0,28	1
CT_3	103	32	38	315	0,10	0	115	36	33	116	0,28	1
CT_4	88	32	60	ND	0,07	0	104	33	40	68	0,29	0
CT_5	93	26	47	761	0,12	0	109	26	41	241	0,26	0
CT_6	103	29	65	206	0,14	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CT_7	116	43	12	386	0,11	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CT_8	115	33	24	279	0,06	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CT_9	98	27	34	ND	0,18	0	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CT_10	98	42	21	180	0,09	1	125	56	10	72	0,30	1
CT_11	120	38	17	259	0,10	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CT_12	117	39	19	102	0,08	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CT_13	127	47	13	383	0,11	1	98	37	22	144	0,29	0
CT_14	98	38	20	180	0,16	1	92	29	41	82	0,28	0
CT_15	125	47	11	263	0,23	1	115	35	25	336	0,29	1
CT_16	93	33	34	148	0,25	0	80	33	54	164	0,30	0
CT_17	103	30	64	156	0,30	0	100	26	69	90	0,29	0
CT_18	93	24	43	259	0,19	0	93	27	30	52	0,28	0
CT_19	103	25	32	292	0,11	0	78	22	62	250	0,28	0
CT_20	120	38	15	218	0,05	1	103	30	94	64	0,27	0
CT_21	132	38	19	ND	0,09	1	106	35	41	34	0,25	0
CT_22	146	60	9	ND	0,09	1	121	36	24	93	0,29	1
CT_23	98	20	45	ND	0,09	0	105	25	32	71	0,28	0
CT_24	117	29	20	219	0,13	1	82	23	45	84	0,27	0
CT_25	112	34	16	275	0,12	1	102	35	32	148	0,29	0
CT_26	120	37	18	303	0,13	1	101	30	35	77	0,29	0
CT_27	129	67	9	ND	0,14	1	116	42	21	43	0,24	1
DAVD_1	215	160	2	ND	0,09	1	213	134	5	296	0,29	1
DAVD_2	147	83	3	230	0,30	1	156	89	3	295	0,27	1
DAVD_3	114	53	5	213	0,08	1	104	32	25	76	0,29	0
DAVD_4	137	63	7	193	0,20	1	144	60	7	64	0,28	1
DAVD_5	151	74	7	199	0,09	1	140	73	6	227	0,30	1
DAVD_6	129	45	6	215	0,09	1	118	32	20	37	0,29	1
DAVD_7	127	60	8	614	0,10	1	123	51	8	86	0,26	1
DAVD_8	126	51	10	267	0,10	1	114	34	39	132	0,28	0
DAVD_9	137	56	10	ND	0,12	1	115	32	33	141	0,29	1
DAVD_10	117	52	12	542	0,20	1	128	52	13	85	0,28	1
DAVD_11	122	51	11	ND	0,06	1	104	36	25	96	0,29	0
DAVD_12	137	33	22	ND	0,17	1	117	12	23	231	0,30	1
DAVD_13	117	57	12	ND	0,05	1	112	27	19	107	0,28	0
DAVD_14	156	92	14	275	0,20	1	169	93	8	216	0,29	1
DAVD_15	137	64	9	238	0,06	1	106	47	16	114	0,27	1
DAVD_16	165	76	2	ND	0,08	1	171	95	3	126	0,30	1

PATIENTS	QRSf _a	LAS _a	RMS _a	BATTEMENTS	BRUIT	PTV positif ?	QRSf _c	LAS _c	RMS _c	BATTEMENTS	BRUIT	PTV positif?
CM_1	117	48	14	139	0,80	1	111	47	10	59	0,30	1
CM_2	132	62	4	222	0,09	1	115	36	18	268	0,29	1
CM_3	112	50	14	164	0,16	1	123	47	9	62	0,30	1
CM_4	171	73	5	235	0,08	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_5	133	42	8	140	0,06	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_6	171	105	11	181	0,11	1	166	85	20	155	0,30	1
CM_7	195	88	10	230	0,04	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_8	178	39	13	ND	0,18	1	169	75	15	60	0,27	1
CM_9	156	22	21	ND	0,20	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_10	142	50	10	395	0,07	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_11	122	54	7	660	0,06	1	129	53	8	63	0,24	1
CM_12	137	52	8	286	0,14	1	120	50	8	71	0,28	1
CM_13	177	122	5	207	0,20	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_14	193	91	7	184	0,18	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_15	161	85	6	144	0,14	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_16	144	73	4	179	0,09	1	119	47	15	64	0,27	1
CM_17	195	113	3	219	0,07	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_18	179	78	8	ND	0,07	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_19	127	31	23	233	0,20	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_20	147	59	8	ND	0,09	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_21	171	98	14	0,14	0,09	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_22	122	55	9	212	0,05	1	115	39	20	91	0,29	1
CM_23	ND	ND	ND	292	0,15	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_24	195	87	8	296	0,10	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_25	151	77	5	347	0,34	1	149	52	5	120	0,40	1
CM_26	127	42	17	93	0,06	1	114	33	30	137	0,30	0
CM_27	122	35	20	235	0,16	1	117	34	27	76	0,29	1
CM_28	132	43	7	ND	0,09	1	115	34	28	144	0,28	1
CM_29	176	66	3	ND	0,08	1	156	76	14	215	0,30	1
CM_30	176	89	2	109	0,16	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_31	147	77	8	256	0,12	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
CM_32	122	43	19	242	0,06	1	111	38	24	116	0,30	0
BRs_1	110	43	18	139	0,20	1	115	49	11	199	0,29	1
BRs_2	137	51	9	172	0,08	1	123	44	13	170	0,29	1
BRs_3	122	57	14	85	0,27	1	139	68	9	133	0,30	1
BRs_4	112	42	10	111	0,12	1	115	37	20	294	0,26	1
BRs_5	122	53	12	119	0,19	1	122	47	19	95	0,26	1
BRs_6	142	57	4	178	0,16	1	140	56	2	198	0,28	1
BRs_7	137	72	7	ND	0,16	1	144	69	5	36	0,29	1
BRs_8	151	77	4	216	0,07	1	149	71	3	56	0,29	1
BRs_9	112	21	67	468	0,10	0	112	26	35	91	0,30	0
BRs_10	127	33	24	406	0,07	1	119	44	12	182	0,27	1
BRs_11	156	73	8	ND	0,20	1	149	68	5	388	0,27	1
BRs_12	122	40	19	140	0,18	1	113	38	18	49	0,29	1
BRs_13	122	51	10	ND	0,23	1	123	45	9	117	0,29	1
BRs_14	119	37	24	328	0,11	1	111	34	31	134	0,28	0
BRs_15	166	57	7	ND	0,35	1	132	36	17	11	0,70	1
BRs_16	200	131	5	352	0,26	1	139	79	9	13	1,30	1
BRs_17	132	34	20	212	0,07	1	121	30	23	270	0,29	1
BRs_18	122	47	14	121	0,45	1	128	48	19	89	0,29	1
BRs_19	112	39	20	ND	0,07	1	102	34	34	103	0,28	0
BRs_20	122	44	18	184	0,23	1	124	34	30	146	0,28	1
BRs_21	124	44	15	ND	0,07	1	114	44	13	53	0,25	1

Les PTV des patients #CONT_3 et #IVF_13 entre les deux méthodes de mesure sont présentés, respectivement FIGURE A.2 et FIGURE A.3. Une différence majeure dans la durée du QRS filtré est observée. La durée du QRS filtrée pour le patient #CONT_3, est égale à 103 ms avec l'algorithme contre 115 ms avec l'appareil clinique; et, pour le patient #IVF_13, elle est égale à 109 ms avec l'algorithme contre 103 ms avec l'appareil clinique.

PATIENTS	QRS _f	LAS _a	RMS _a	BATTEMENTS	BRUIT	PTV positif ?	QRS _f _c	LAS _c	RMS _c	BATTEMENTS	BRUIT	PTV positif?
FVI_1	93	38	20	377	0,13	1	95	25	59	63	0,24	0
FVI_2	93	29	68	96	0,20	0	103	26	83	180	0,29	0
FVI_3	147	49	14	144	0,17	1	154	46	17	242	0,29	1
FVI_4	117	28	39	93	0,28	1	113	22	28	181	0,29	0
FVI_5	190	82	7	ND	0,12	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
FVI_6	132	72	3	270	0,10	1	149	74	3	260	0,30	1
FVI_7	151	94	4	275	0,15	1	116	49	10	157	0,24	1
FVI_8	112	46	13	239	0,08	1	119	47	12	49	0,28	1
FVI_9	127	48	10	ND	0,09	1	129	49	10	93	0,29	1
FVI_10	137	60	11	223	0,06	1	118	43	21	70	0,24	1
FVI_11	141	76	6	387	0,26	1	140	71	6	94	0,27	1
FVI_12	116	49	15	243	0,07	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
FVI_13	103	31	35	ND	0,17	0	109	32	31	56	0,29	0
FVI_14	73	18	79	ND	0,20	0	98	27	37	167	0,28	0
FVI_15	130	41	15	547	0,19	1	99	6	65	27	0,60	0
FVI_16	103	42	18	ND	0,08	1	108	39	13	76	0,29	1
FVI_17	151	79	13	ND	0,16	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
FVI_18	137	54	15	322	0,09	1	132	55	15	127	0,28	1
FVI_19	122	29	34	453	0,06	1	113	18	53	75	0,27	0
FVI_20	127	31	25	188	0,08	1	120	26	32	75	0,29	1
FVI_21	103	44	16	ND	0,24	1	115	42	15	220	0,30	1
FVI_22	129	65	8	254	0,05	1	122	59	12	106	0,25	1
FVI_23	107	34	34	146	0,06	0	99	29	50	65	0,25	0
FVI_24	132	19	39	370	0,06	1	142	17	46	190	0,24	1
FVI_25	98	37	21	170	0,35	0	107	28	46	66	0,21	0
FVI_26	141	30	27	134	0,10	1	ND	ND	ND	ND	ND	ND
FVI_27	146	73	9	327	0,07	1	135	61	8	78	0,29	1
FVI_28	110	38	16	264	0,08	1	91	24	80	149	0,27	0
FVI_29	127	36	21	260	0,12	1	124	24	40	80	0,30	1
FVI_30	118	51	9	346	0,04	1	103	29	21	48	0,29	0
FVI_31	171	101	12	279	0,11	1	119	46	12	125	0,28	1
FVI_32	127	44	8	ND	0,06	1	101	31	21	165	0,29	0
MOYENNE	134±27	55±25	16±16	245±125	0,14±0,10		121±21	44±20	24±19	125±76	0,30±0,12	

FIGURE A.1 – Comparaison des PTV des patients contrôles calculés grâce à l’algorithme et à l’appareil clinique

Comparaison des PTV des patients contrôles calculés grâce à l’algorithme et à l’appareil clinique

a : algorithme, c : appareil clinique, QRS_f : durée du QRS filtré entre 40-250 Hz, LAS : durée de la partie terminale du signal en dessous de $40\mu V$, RMS : RMS des 40 dernières millisecondes du signal, Battements : nombre de battements moyennés, Bruit : niveau de bruit dans les 25 ms du segment ST, PTV positif : résultats du test PTV en fonction des trois critères (1 si le test est positif et 0 sinon), ND : Non disponible.

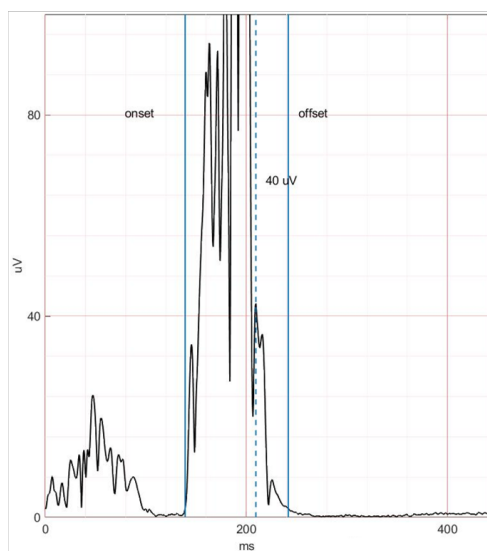
Les représentations de Bland-Altman comparant les trois critères des PTV mesurés avec les deux méthodes, sont présentées FIGURE A.4. La méthode de Bland-Altman permet une représentation de la différence entre deux méthodes, ici, la différence entre les trois critères mesurés avec l’algorithme et les trois critères mesurés avec l’appareil clinique, en fonction de la moyenne des deux valeurs comparées. Les FIGURE A.4.A et FIGURE A.4.B montrent que plus les moyennes du QRS filtré et du LAS sont grandes, plus la différence entre les deux mesures augmente. La pente de la régression linéaire dans ces deux cas est positive, ce qui signifie que les durées du QRS filtré et du LAS sont plus grandes lorsqu’elles sont mesurées avec l’algorithme. De même, la représentation de Bland-Altman du RMS (FIGURE A.4.C) montre que plus la moyenne du RMS est grande plus la différence des RMS augmente. Cette fois, le coefficient de la droite de régression est négatif ce qui signifie que le RMS est plus petit lorsqu’il est mesuré avec l’algorithme qu’avec l’appareil clinique.

Performances de détection des PTVs mesurés par l’algorithme VS l’appareil clinique

Le tableau FIGURE A.5 présente la capacité des deux systèmes de mesures à bien détecter les patients

A

QRSf = 103 ms ; LAS = 32 ms ; RMS = 38 μ V
 Nombre battements détectés = ND
 Niveau de bruit = 0,14 μ V

**B**

Filtere d'analyse: 40-250Hz	Nombre de battements moyennés: 116
Durée standard QRS (non filtré) : 88 ms	Nombre de battements détectés: 116
Durée totale QRS (filtré) : 118 ms	Niveau de bruit (Dev.St.): 0,28 μ V
Durée des signaux HFPA : 96 ms	
Voltage RMS, dernière 40 ms : 33 μ V	
Voltage moyen, dernière 40 ms : 19 μ V	

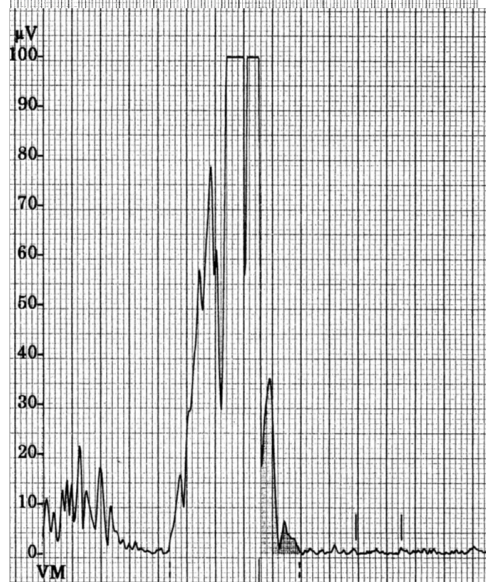
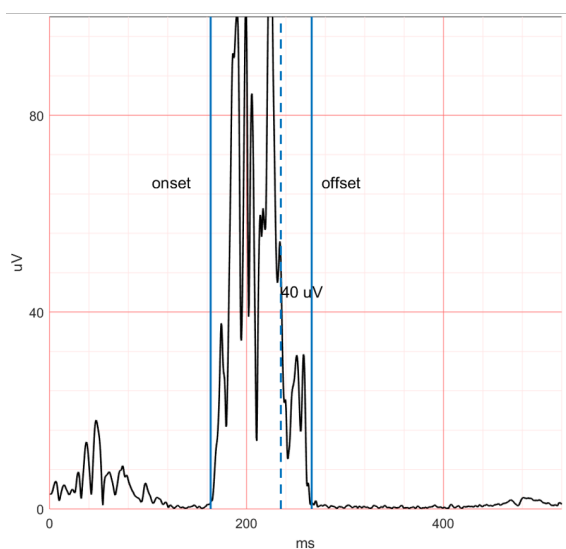


FIGURE A.2 – Comparaison des PTV du patient #*CONT_3* mesurés avec l'algorithme développé (Figure A) et avec l'appareil clinique (Figure B).

A

QRSf = 103 ms ; LAS = 31 ms ; RMS = 35 μ V

**B**

QRSf = 109 ms ; LAS = 32 ms ; RMS = 31 μ V

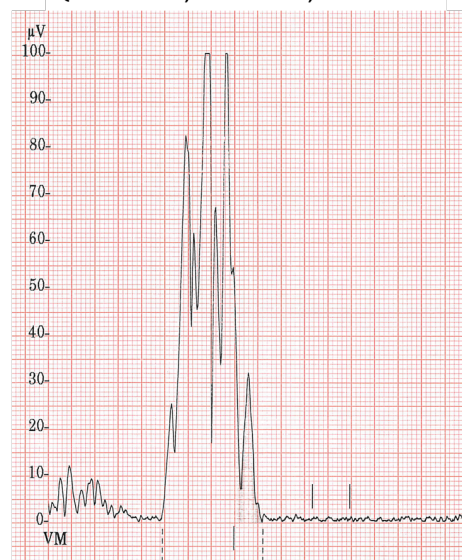


FIGURE A.3 – Comparaison des PTV du patient #*IVF_13* mesurés avec l'algorithme développé (Figure A) et avec l'appareil clinique (Figure B).

avec des PTVs et également à détecter les patients sans PTVs. L'analyse de leurs performances

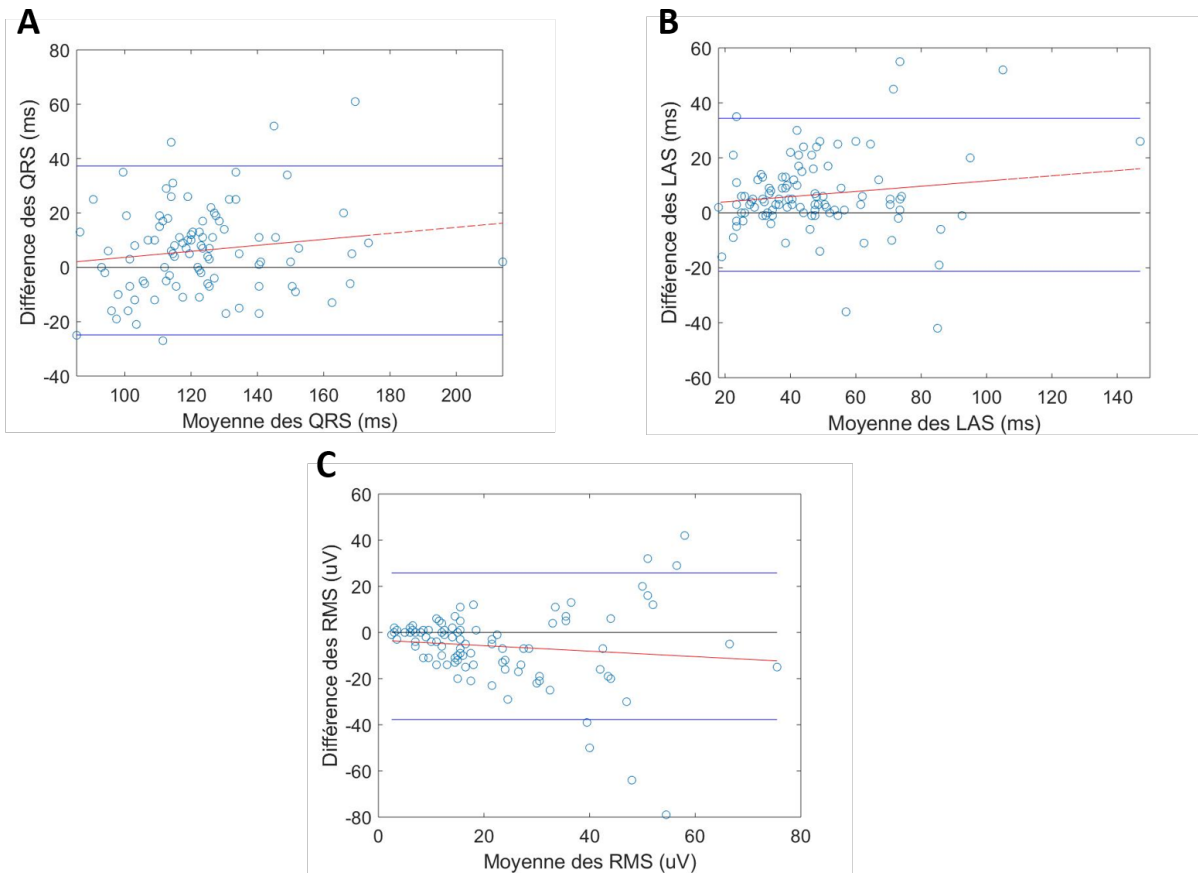


FIGURE A.4 – Représentation de Bland-Altman des 3 paramètres des PTV entre les mesures issues de l’algorithme et les mesures issues de l’appareil clinique.

A. Représentation de Bland-Altman du critère de durée du QRS filtré mesuré par l’algorithme et l’appareil clinique. B. Représentation de Bland-Altman du critère du LAS mesuré par l’algorithme et l’appareil clinique. C. Représentation de Bland-Altman du critère du RMS filtré mesuré par l’algorithme et l’appareil clinique.

est évaluée pour les 4 populations. Tous les patients inclus dans ces 4 populations pathologiques, possèdent des PTVs détectés lors des examens cliniques. Ainsi, les performances de détection des PTV avec les deux systèmes de mesures, peuvent être testées. On peut remarquer que l’algorithme permet de mieux détecter les patients pathologiques (label égal à 1) que l’appareil clinique. Par exemple, l’algorithme permet de détecter 100% des patients atteints de DAVD contre 75% avec l’appareil clinique. En revanche, les performances de détection d’un patient sain (label égal à 0) par l’algorithme, sont moins bonnes qu’en utilisant l’appareil clinique, avec des performances respectives de, 48% VS 71%.

Par ailleurs, peu importe la méthode utilisée, l’algorithme ou l’appareil clinique, les performances de détecter les patients atteints de FVI sont moins bonnes (respectivement 82% et 57%) que les performances de détecter les autres pathologies structurales, les DAVD, les CM ou les BrS.

	Performances algorithmes	Performances appareil clinique
Contrôles N=21 (Labels = 0)	48%	71%
DAVD N = 16 (Labels = 1)	100%	75%
CM N = 15 (Labels = 1)	100%	87%
BRUGADA N = 21 (Labels = 1)	95%	86%
FVI N = 26 (Labels = 1)	82%	57%

FIGURE A.5 – **Tableau des performances de détection des potentiels tardifs comparant les deux méthodes**

Labels : 0 pour un patient contrôle et 1 pour un patient pathologique, DAVD : Dysplasie arythmogène du ventricule droit, TV : Tachycardie ventriculaire, FVI : Fibrillation ventriculaire idiopathique

A.4 Discussion et conclusion

Ces résultats montrent une différence des valeurs des 3 critères des PTV entre les deux méthodes. Ces différences peuvent s'expliquer par le nombre de battements moyennés impactant le niveau de bruit. En effet, le nombre de battements moyennés peut influencer la morphologie du signal, notamment lors de la mesure des trois critères des PTVs. Lander et al., [Lander et al., 1993] démontra que, plus le nombre de battements moyennés est grand, plus la durée du QRS est grande. Cette hypothèse est confirmée par les résultats obtenus dans cette analyse. Par ailleurs, la mesure des PTV n'a pas été réalisée simultanément par les deux méthodes, mais des jours, parfois, des semaines, séparent la mesure des PTV par les deux méthodes. Steinbigler et al. [Steinbigler et al., 1999] a démontré qu'il existe une variabilité des potentiels tardifs selon l'ECG est enregistré le matin ou le soir. Egalement, Abe et al, [Abe et al., 2012] évoque cette variabilité des PTVs en fonction du moment de la journée chez les patients atteints du syndrome de Brugada. En revanche cette corrélation n'a pas été observée chez les patients atteints de DAVD.

Les différences observées pour les 3 critères des PTV entre les deux méthodes montrent que, l'algorithme permet de détecter plus de patients pathologiques. Il possède une meilleure sensibilité que l'appareil clinique, tandis que ce dernier permet de mesurer un nombre plus important de patients sains. L'appareil clinique a une meilleure spécificité que l'algorithme. Cependant, ces deux méthodes possèdent des performances de détection des patients FVI qui pourraient être améliorées, avec une détection des patients FVI de 82% avec l'algorithme et de 57% avec l'appareil clinique.

Annexe B

Annexe : stabilité de la base des patients contrôles

Sommaire

B.1	Objectif	276
B.2	Matériel et méthode	276
B.3	Résultats	276
B.4	Discussion et conclusion	277

B.1 Objectif

Cette section est une annexe de la partie 4, des chapitres 11 à 14, présentant les résultats de la classification de chaque population étudiée par rapport à la population contrôle. Ainsi, il apparaît justifié, d'analyser plus finement la stabilité de la base des patients contrôles en fonction du nombre de patients qui la compose. L'objectif ici est d'analyser les performances de classification pour chaque population étudiée en faisant varier le nombre de patients constituant la base de patients contrôles.

B.2 Matériel et méthode

Afin de tester la stabilité de la base des patients contrôles la méthodologie suivante a été mise en place.

Comme cela a été détaillé dans le chapitre 10, paragraphe 10.4.1, les valeurs des paramètres de caractérisation, propres à chaque pathologie, sont comparées à la distribution des patients contrôles ($N=27$). Dans cette analyse, le nombre de patients contrôles, inclus dans cette distribution varie de 1 à 27 patients. Les indices des patients choisis pour la construction de la distribution sont tirés aléatoirement. Cette procédure est répétée 10 fois. En suivant la méthodologie décrite dans le paragraphe 10.4.1, le score de risque est mesuré pour chaque patient, en fonction du nombre de patients contrôles inclus dans la distribution. Afin de mesurer les performances de classification, un seuil appliqué au score de risque est choisi. Ce seuil est celui sélectionné dans chacune des analyses des populations traitées. Les performances de classification, en fonction du nombre de patients inclus dans la population contrôle, peuvent être calculées en termes de sensibilité et de spécificité.

B.3 Résultats

Les résultats présentés dans cette section correspondent à la sensibilité et à la spécificité de la classification des patients pathologiques VS des patients contrôles, moyennées sur les 10 répétitions, en fonction du nombre de patients contrôles.

Pour chacune des populations les paramètres de caractérisation utilisés pour le calcul du score et le seuil appliqué à ce score permettant de construire une classification des patients, sont présentés dans les paragraphes : 11.4 pour les DAVD, 12.4 pour les CM, 13.4 pour les BrS et 14.4.1 pour les FVI. Pour la population BrS le seuil choisi est de 3.

La figure FIGURE B.1 présente les performances, en termes de sensibilité et spécificité, des classifications pour chaque pathologie en fonction du nombre de patients contrôles inclus dans la distribution de la population contrôle.

La sensibilité mesurée en fonction du nombre de patients, montre une tendance similaire pour les 4 pathologies. En effet, la sensibilité augmente linéairement pour un nombre de patients variant de 1 à 4, pour ensuite atteindre un plateau, pour un nombre de patients compris entre 5/6 patients jusqu'à 18. A partir de 18 patients, la sensibilité augmente drastiquement pour atteindre de nouveau un plateau, entre 18 et 27 patients. Pour la population de DAVD, la sensibilité est plus élevée, notamment lors

du 1er plateau (pour un nombre de patients variant de 1 à 4), pour lequel la sensibilité atteint en moyenne 60% ; contre une sensibilité moyenne de 25% pour les CM, 13% pour les BrS et 12% pour les FVI pour ce même plateau. A partir de 18 patients, la sensibilité atteint un nouveau plateau dont les performances moyennes sont égales à : 97% pour les DAVD, 91% pour les CM, 81% pour les BrS et 82% pour les FVI.

La spécificité mesurée en fonction du nombre de patients dans la base des patients contrôles, montre une tendance similaire pour les 4 pathologies. La spécificité montre des performances stables, pour un nombre de patients variant de 1 à 18. Puis, celle-ci diminue à partir de 18 patients, pour atteindre un plateau, de 18 à 27 patients. Pour la population BrS, la spécificité diminue lentement de 18 à 27 patients, sans atteindre de plateau. De 1 à 18 patients la moyenne des performances de la spécificité est égale à environ 100% pour toutes les populations, exceptée, la population de DAVD, pour laquelle la moyenne des performances est égale à 97%. A partir de 18 patients, la spécificité atteint un plateau dont les performances moyennes sont égales à : 88% pour les DAVD, 91% pour les CM, et 86% pour les FVI. La population BrS a une spécificité de 92% pour 27 patients compris dans la base de patients contrôles.

B.4 Discussion et conclusion

Les résultats obtenus pour les différentes pathologies analysées montrent en moyenne, une tendance similaire de la sensibilité et de la spécificité en fonction du nombre de patients. Cette similitude des résultats à travers les différentes pathologies s'explique par le fait que les mêmes patients constituent la base de patients contrôles. Bien que les paramètres de caractérisation soient propres à chaque pathologie, la sensibilité montre un premier plateau, observé de 5 à 18 patients environ. Puis un plateau est observé de 18 à 27 patients sur les courbes de la sensibilité et de la spécificité. Ainsi, ces résultats montrent que la base de données des patients contrôles constituée de 27 patients semble stable à partir de 18 patients. L'hypothèse d'un nouveau plateau lié à un nombre de patients plus important n'est pas exclue.

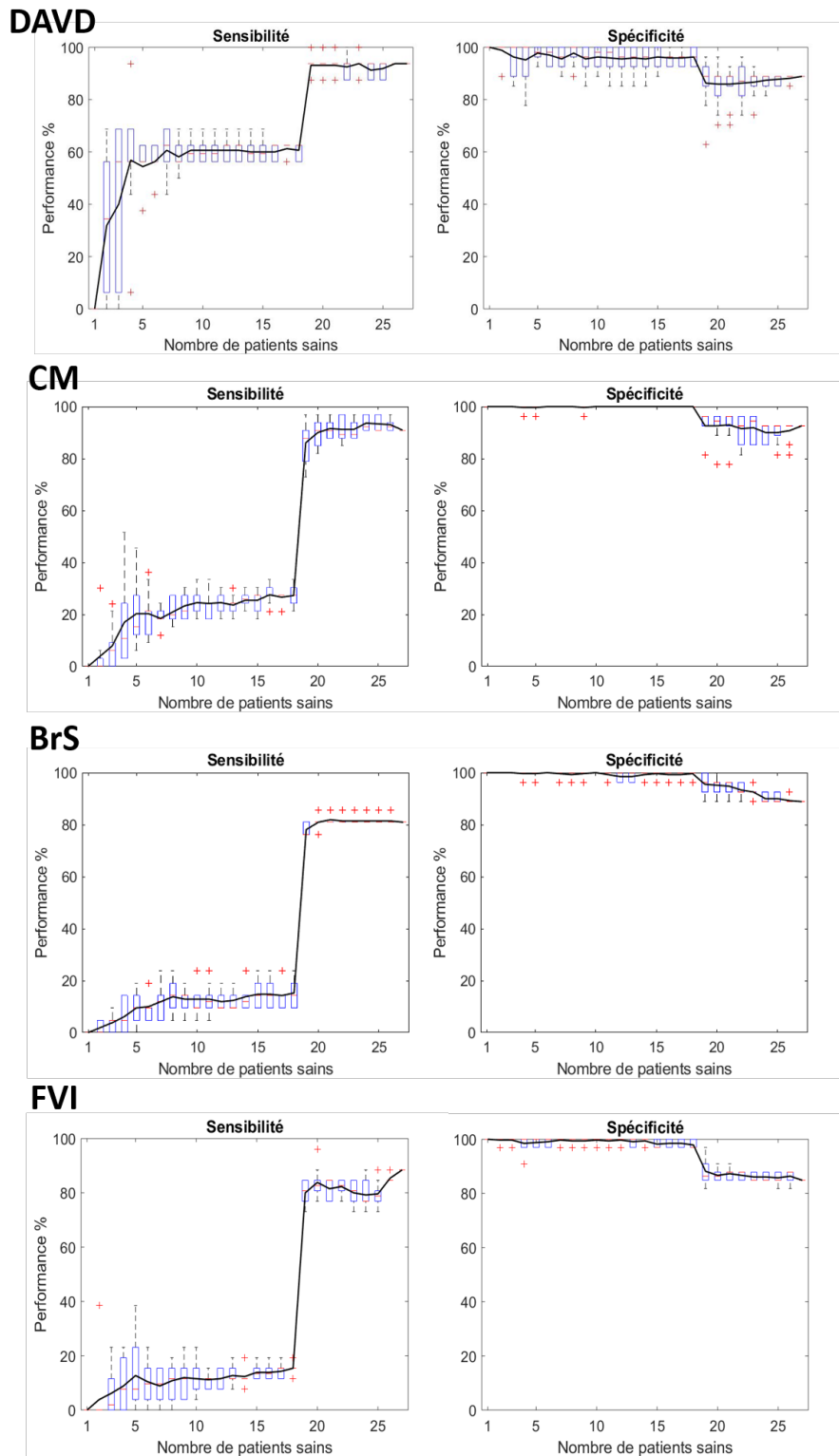


FIGURE B.1 – Variabilité de la sensibilité et de la spécificité en fonction du nombre de patients contrôles pour chaque pathologie

Caractérisation et détection des micro-potentiels anormaux associés aux arythmies ventriculaires létales, par analyse des signaux électrocardiographiques haute-résolution enregistrés à la surface du torse

Résumé : Les morts subites représentent environ 50 000 décès en France, chaque année. Ces décès sont, dans plus de la moitié des cas, la conséquence d'arythmies ventriculaires, telles que les tachycardies ventriculaires (TV) ou les fibrillations ventriculaires (FV). Ces arythmies surviennent principalement chez les patients atteints de cardiopathie structurale. Les examens d'imagerie, sont utilisés afin de détecter des zones anormales du myocarde associées aux cardiopathies structurales. L'activation électrique dans ces zones est altérée, créant des potentiels de faibles amplitudes pouvant être mesurés à la surface du torse. Dans certains cas et majoritairement chez les jeunes adultes de moins de 35 ans, les morts subites restent inexplicables. Le terme de fibrillation ventriculaire idiopathique, est utilisé pour qualifier cette arythmie. Ce travail propose une analyse de caractérisation et de détection, par l'analyse des enregistrements ECG à haute résolution, à la surface du torse, des anomalies structurales, dans le but d'améliorer la stratification du risque de mort subite. Pour cela, la signature des potentiels anormaux, associée à la physiopathologie des cardiopathies structurales; exprimée en surface, est analysée pour construire des marqueurs caractéristiques. Ces marqueurs sont mis en œuvre dans une méthodologie de classification et appliqués à quatre populations de patients malades : les dysplasies arythmogènes du ventricule droit, les cardiomyopathies, les syndromes de Brugada et les FVI micro-structurales, et un groupe contrôle pour la comparaison. A l'issue de ces analyses, un score de stratification du risque de mort subite est proposé, sur ces données préliminaires, afin d'être évalué dans l'amélioration des performances de diagnostic et de pronostic du risque d'arythmies ventriculaires. **Mots-clés :** Fibrillation ventriculaire idiopathique, ECG à haute résolution, stratification du risque, anomalie micro-structurale, potentiels anormaux.

Characterization and detection of abnormal potentials from severe ventricular arrhythmias, by analysing high-resolution body surface signals

Abstract : Cardiovascular diseases represent about 50,000 deaths in France, each year. Ventricular arrhythmias, such as ventricular tachycardia (VT) and ventricular fibrillation (VF), are a major cause of sudden cardiac death (SCD) which represent around half of all cardiac-related deaths. These arrhythmias usually occur in patient with structural heart disease (SHD). The structural heterogeneities present in SHD can be revealed with current imaging techniques. The electrical activation in these areas is altered, creating low amplitude potentials typical of structural abnormalities. However, these arrhythmias can also occur in young adults, with no apparent structural heart disease. Idiopathic ventricular fibrillation is used to name this arrhythmia. This work aims at characterizing and detecting these structural arrhythmogenic substrates using high resolution body surface ECG in order to improve SCD risk stratification. To this end, the electrical signature of abnormal potentials, typical of the pathophysiology of SHD, at the body surface is studied, so as to design novel ECG markers. The markers and a classification method are applied to four SHD groups : arrhythmogenic right ventricular dysplasia, cardiomyopathy, Brugada syndrome and idiopathic VF, and a control group for comparison. To conclude this work, a SCD stratification risk score is proposed in order to improve the diagnostic and prognostic performance of the risk of ventricular arrhythmias. **Keywords :** Sudden cardiac death, idiopathic ventricular fibrillation, high-resolution body surface mapping, risk stratification, micro structural abnormality, abnormal potential.