

12

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

22 Date de dépôt : 14.04.00.

30 Priorité :

43 Date de mise à la disposition du public de la demande : 19.10.01 Bulletin 01/42.

56 Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

60 Références à d'autres documents nationaux apparentés :

71 Demandeur(s) : NOVACOR Société anonyme — FR.

72 Inventeur(s) : ANTONIADIS ANESTIS, BARTHELEMY JEAN CLAUDE, COSTES FREDERIC, DUVERNEY DAVIC, GASPOZ JEAN MICHEL, LACOUR JAN RENE, PICHOT VINCENT et ROCHE FREDERIC.

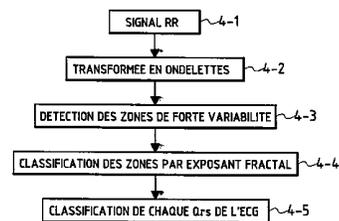
73 Titulaire(s) :

74 Mandataire(s) : CABINET BEAU DE LOMENIE.

54 PROCÉDE ET DISPOSITIF DE DETECTION DE LA FIBRILLATION AURICULAIRE CARDIAQUE PAR LA METHODE DES ONDELETTES.

57 L'invention concerne un procédé de traitement d'un signal d'intervalles RR d'un électrocardiogramme, comportant:

- la détection des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque dans le signal RR,
- la classification de ces zones en zones de rythme sinusal (RS) et de fibrillation auriculaire (FA).



FR 2 807 851 - A1



DOMAINE TECHNIQUE ET ART ANTERIEUR

L'invention concerne le domaine de l'analyse et de l'interprétation des variations de rythme se produisant dans un signal ou un phénomène physique qui est initialement régulier, puis qui devient irrégulier, et qui peut ensuite redevenir régulier.

Elle s'applique en particulier à l'analyse des variations du rythme cardiaque.

Elle concerne en particulier un procédé et un dispositif pour détecter un trouble du rythme cardiaque appelé fibrillation auriculaire (FA).

La fibrillation auriculaire (FA) constitue le trouble du rythme le plus fréquemment rencontré en pratique cardiologique.

Dans un électrocardiogramme, et comme illustré sur la figure 1, on appelle intervalle RR l'intervalle de temps séparant deux maxima 2, 4 de complexes QRS d'un électrocardiogramme.

Les arythmies cardiaques supraventriculaires (FA) peuvent amener à de sévères problèmes fonctionnels et être associées à une grande mortalité cardiovasculaire. Le nombre d'arythmie augmente avec l'âge. Le Cardiovascular Health Study Collaboration Research Group a montré, dans un article de B.M. Psaty et al. intitulé "Incidence of and risks factor for atrial fibrillation in older adults" paru dans *Circulation*, 1997, vol. 96, pages 2455-2461, au moins une anomalie majeure d'électrocardiogramme (ECG) dans 29% d'un groupe de 5150 sujets âgés de 65 ans ou plus. Dans ce groupe, l'incidence de la fibrillation auriculaire (FA) augmentait, entre les groupes âgés de 65-74 et 75-84 ans, de 1,76 pour 100 personnes par an à 4,27, respectivement, pour les hommes, et de 1,01 à 2,16, respectivement, pour les femmes.

D'autres auteurs (S. Rajala et al., "Prevalence of ECG findings in very old people", *Eur Heart J*, 1984, 5, 168-174) ont décrit une prévalence de la FA de l'ordre de 83% dans une population âgée de 85 ans ou plus et ont aussi montré que le risque clinique associé augmentait avec l'âge.

Aux Etats-Unis, un accident vasculaire cérébral ischémique sur quatre, ce qui signifie au total 75 000 accidents par an, est associé à une FA, comme le montre l'article de A.J. Camm et al. "Epidemiology and mechanism of atrial fibrillation and atrial flutter", *am. J. Cardiol.* 1996, 78, Pages 3-11.

La présence de FA est un puissant prédicteur de l'incidence et de la récurrence des accidents, ainsi que de l'augmentation de la mortalité après un accident, à la fois sur le court et le long terme. Par rapport aux groupes étudiés, le risque absolu d'accident attribué à la FA variait de 3% à 67% avec un risque relatif s'étalant de 1,0 à 6,9% (K.H. Flegel et al., Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation, *Lancet*, 1987, 1, pages 526-529). Le risque absolu d'infarctus cérébraux cliniquement silencieux était dans les mêmes proportions, tandis que le risque relatif était estimé à 2,5 (voir à ce sujet : H. Yamanouchi et al. "Embolie cérébrale infarctive dans la fibrillation atriale non rhumatoïde : une étude clinico-pathologique chez les personnes âgées", *Neurology*, 1997, 48, pages 1593-1597).

On pense actuellement que le type de FA, permanente ou paroxystique, ne modifie pas le risque d'apparition d'accident.

Toutes ces données font du diagnostic de la FA une priorité de santé majeure (D.P. Zipes : "An overview of arrhythmias and antiarrhythmic approaches", *J. Cardiovasc Electro Physiol*, 1999, 10, pages 267-271).

Plusieurs approches ont été considérées. La détection de la FA a été réalisée en utilisant des enregistrements intracardiaques au niveau auriculaire, aussi bien qu'au niveau du système de conduction ; cependant, ces techniques ciblaient le déclenchement des défibrillateurs implantables. D'autres essais ont été tentés sur l'activité auriculaire moyenne. Les signaux oesophagiens pourraient donner le meilleur pouvoir de détection, mais sont d'une utilisation difficile sur une base standard. Les enregistrements ambulatoires d'ECG ont montré être les plus adaptés pour détecter de tels troubles du rythme, en terme de facilité et de leur capacité à détecter des formes paroxystiques fréquentes.

Avec l'ECG de surface, du type de ceux obtenus par enregistrements ambulatoires ("Holter"), la situation idéale serait de pouvoir reconnaître les ondes P (identifiées sur la figure 1), puisqu'elles sont la clé des diagnostics et de la classification des arythmies auriculaires ; cependant, le faible signal obtenu dans la plupart des cas rend cette option difficile. Dans ce contexte, plusieurs tentatives ont été réalisées pour développer des méthodes efficaces de reconnaissance de la FA dans les enregistrements Holter. Le simple graphique de Lorentz permet de reconnaître des formes spécifiques de la FA. D'autres méthodes furent appliquées pour améliorer la lecture de l'ECG, comme celle de Murgatroyd et al. (F.D. Murgatroyd et al. : "Identification of atrial fibrillation episodes in ambulatory electrocardiographic recordings : validation of a method for obtaining labeled R-R interval files", *Pace*, 1995; 18 : 1315-1320).

Des réseaux de neurones ont été aussi appliqués à l'ECG, analysant les intervalles RR, ainsi que les fluctuations de la ligne de base, comme décrit dans les articles de J.F. Yang et al. : "Artificial neural network for the diagnosis of atrial fibrillation", *med & biol eng & comput* 1994 ; 32 : 615-619 ; "Deterministic logic versus software-based artificial neural networks in the diagnosis of atrial fibrillation", *J. Electrocardiol.* 1993 ; 26 (suppl) : 90-94 ; ou dans l'article de Cubanski D. et al. : "A neural network system for detection of atrial fibrillation in ambulatory electrocardiograms", *J. Cardiovasc. Electrophysiol.* 1994 ; 5 : 602-608.

Toutefois, dans les systèmes Holter, ou les enregistreurs d'événements utilisés communément sur des durées de l'ordre de la journée, l'identification de la FA doit toujours être améliorée en augmentant à la fois la sensibilité et la spécificité des algorithmes de détection. En effet, les sensibilités mentionnées dans les articles de T.F. Yang et al. et de D. Cubanski et al. cités ci-dessus s'étalent de 82,4% à 96,6% et les spécificités de 92 à 92,3%.

EXPOSE DE L'INVENTION

L'invention a pour objet un procédé de traitement d'un signal d'intervalles RR d'un électrocardiogramme, ce signal étant préenregistré sur un support de stockage de données ou dans des moyens de mémorisation, comportant:

- détection des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque dans le signal d'intervalles RR,
- classification de ces zones en zones de rythme sinusal (RS) et de fibrillation auriculaire (FA).

La détection des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque peut être réalisée par projection ou transformation du signal de RR dans une base ou une famille d'ondelettes discrètes, et calcul des coefficients $d_j(k)$ donnant la projection du signal de RR sur chaque fonction ondelette discrète.

Par exemple, on réalise une transformation en ondelettes dyadiques.

Afin de sélectionner les coefficients supérieurs à une valeur minimum, on procède à une étape de seuillage des coefficients $d_j(k)$ pour plusieurs niveaux j de décomposition.

En outre, une étape de filtrage des coefficients seuillés peut être prévue pour obtenir des zones homogènes de forte énergie.

Eventuellement, les variations du signal RR permettent de réaliser un recalage du début et de la fin des épisodes FA.

Les zones de forte variabilité de fréquence cardiaque peuvent être classées en zones RS et FA par calcul de l'exposant fractal de chacune de ces zones et comparaison à une valeur seuil H_0 .

De préférence, $0,5 \leq H_0 \leq 0,9$ ou encore $0,7 \leq H_0 \leq 0,85$. C'est dans ces
5 plages que la sensibilité et la spécificité sont les meilleures.

L'invention concerne également un dispositif pour analyser des signaux numériques d'intervalles RR d'électrocardiogrammes, comportant:

- des moyens pour, ou spécialement programmés pour, détecter des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque,
- 10 - des moyens pour, ou spécialement programmés pour, classifier ces zones en zones de rythme sinusal et en zones de fibrillation auriculaire.

Les moyens pour détecter des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque comportent des moyens pour projeter ou transformer le signal de RR dans une base ou une famille d'ondelettes discrètes, et calculer des coefficients
15 $d(k)$ donnant la projection du signal de RR sur chaque fonction ondelette discrète.

Selon un autre aspect, les moyens pour classifier les zones de forte variabilité en zones de rythme sinusal et en zones de fibrillation auriculaire comportent des moyens pour calculer l'exposant fractal de chacune de ces zones et pour le comparer à une valeur seuil H_0

20 L'invention concerne également un système de détermination du rythme cardiaque, comportant un ou plusieurs enregistreurs pour enregistrer des électrocardiogrammes de patients, et un dispositif selon l'invention et tel que décrit ci-dessus.

25

BREVE DESCRIPTION DES FIGURES

Les caractéristiques et avantages de l'invention apparaîtront mieux à la lumière de la description qui va suivre. Cette description porte sur les exemples de réalisation, donnés à titre explicatif et non limitatif, en se référant à des dessins
30 annexés sur lesquels:

- la figure 1 représente une partie d'un électrocardiogramme, avec deux signaux QRS,
- la figure 2 représente un enregistrement Holter,
- les figures 3 et 4 représentent des étapes d'un procédé selon l'invention,
- 35 - la figure 5 représente des étapes pour obtenir un signal RR à partir d'un signal d'ECG,

- la figure 6 représente des étapes de détection des zones de forte variabilité d'un signal RR,

- la figure 7 représente des niveaux de décomposition en ondelettes d'intervalles RR d'un épisode de fibrillation auriculaire,

5 - la figure 8 représente la densité spectrale de puissance d'un signal de type RS,

- la figure 9 représente la densité spectrale de puissance d'un signal de type FA,

10 - la figure 10 représente un patient muni d'un système de mesure de type "Holter",

- la figure 11 représente un enregistreur de type "Holter",

- les figures 12 et 13 représentent des moyens pour analyser des signaux RR selon l'invention,

15

DESCRIPTION DETAILLEE DE MODES DE REALISATION DE L'INVENTION

20 L'invention va d'abord être expliquée en liaison avec les organigrammes des figures 3 à 6.

Au préalable, on suppose qu'un signal RR a été obtenu (étapes 3-1 et 4-1 des figures 3 et 4), par exemple à partir d'un électrocardiogramme (ECG) fourni à l'aide d'un dispositif Holter standard.

25 Un enregistrement RR ainsi obtenu est donné en figure 2. Sur cette figure, sont représentés plus de 70000 intervalles RR consécutifs obtenus à partir d'un ECG réalisé sur 24 heures. En ordonnée est indiquée l'amplitude du RR et en abscisse l'indice de la série.

L'invention s'applique aussi au traitement d'ECG obtenus sur de plus courtes périodes.

30 Dans une première étape 3-2 (figure 3), on identifie les périodes d'intérêt, par détection des zones de forte variabilité de la fréquence cardiaque. En effet, la fibrillation auriculaire (FA) augmente cette variabilité.

35 Une localisation précise des événements de haute variabilité de fréquence cardiaque peut être réalisée en utilisant préalablement une transformée en ondelettes discrètes (TOD) du signal RR (figure 4, étape 4-2).

La technique de transformation en ondelettes continues est décrite dans l'article de S. Mallat "A theory for multiresolution signal decomposition : the wavelet representation", *IEEE transactions on pattern analysis and machine intelligence*, 1989, Volume 11, pages 674-693.

5 La transformée des ondelettes discrètes (TOD) est décrite dans le même article de S. Mallat. Il s'agit d'une analyse par une famille de fonctions ψ_{jk} créée par les dilatations et translations d'une ondelette mère ψ , avec $\psi_{jk}(x) = 2^{j/2}\psi(2^jx-k)$, et $j,k \in Z$ (ensemble des nombres entiers relatifs). La projection ou la transformation de chaque fonction f (signal RR) dans la base des
 10 ψ_{jk} est notée : $W_f(j,k) = \langle f, \psi_{j,k} \rangle$, où $\langle \cdot, \cdot \rangle$ représente le produit scalaire dans $L^2(\mathbb{R})$. Pour un signal composé de 2^j valeurs, cette transformation amène à une série de 2^{j-1} coefficients notés $d_j(k)$, donnant la contribution à la projection du signal à la position $2^j k$ à l'échelle 2^j . La mise au carré des coefficients obtenus
 15 fournit la puissance du signal transformé pour chaque indice de temps et d'échelle. Différentes zones temporelles sont caractérisées par une puissance calculée sur les plus hautes échelles de leur TOD (faible j).

La transformée discrète en ondelettes d'un signal discret est calculée par un algorithme à base de filtres miroirs en quadrature. De tels filtres sont donnés dans l'ouvrage de A.Cohen, *Ondelettes et traitement numérique du signal*,
 20 Edition Masson, Paris, 1992.

A partir du signal RR numérisé, une première décomposition est réalisée, qui donne un premier niveau de détail (par filtrage passe-haut) puis un premier niveau d'approximation (par filtrage passe-bas).

25 Une deuxième décomposition, par filtrage passe-haut et passe-bas du premier niveau d'approximation, fournit respectivement un deuxième niveau de détail puis un deuxième niveau d'approximation, qui est à son tour traité par une troisième décomposition, ..etc.

Les filtres miroirs en quadrature permettent de réaliser les différents filtrages passe-haut et passe-bas successifs.

30 La figure 7 représente plusieurs niveaux de la décomposition en ondelettes des intervalles RR d'un épisode de FA. Les abscisses correspondent à l'indice k et les ordonnées à l'indice j . Autrement dit, chaque ligne j donne l'ensemble des coefficients $d_j(k)$. Au centre de cette figure une haute variabilité due à un épisode de FA est identifiable.

35 Les périodes de forte variabilité ayant été identifiées, elles sont séparées en périodes de RS et de FA (étapes 3-3 et 4-3 des figures 3 et 4). En effet, une

grande variabilité d'amplitude similaire peut aussi être trouvée chez les sujets normaux, par exemple la nuit, chez certains jeunes adultes.

A cette fin, les périodes de grande variabilité sont séparées par analyse fractale.

5 Le calcul, par transformée de Fourier, de la densité spectrale de puissance (DSP), montre qu'un rythme sinusal normal (RS) possède une tendance générale en $1/f^\beta$, donc présente une forme linéaire de pente négative quand elle est affichée en log-log, comme illustré sur la figure 8. Sur cette figure, le pic 10 correspond à une fréquence de ventilation. La DSP de la FA, par contre, présente
10 deux pentes différentes comme on le voit sur la figure 9 : une dans une bande de fréquences élevées (10^{-1} - 10^{-2} Hz) et la seconde dans une bande de fréquences plus basses (10^{-3} - 10^{-4} Hz).

La pente dans la bande de haute fréquence pour une FA est plus importante ($\beta \approx 0$) que la pente obtenue dans les RS ($\beta \approx 1$).

15 Pour modéliser la loi de puissance en $1/f^\beta$, on applique le concept de mouvement Brownien fractionnaire (mBf), processus auto-similaire et non-stationnaire. Ce concept est décrit, par exemple, dans B. Mandelbrot et al. "Fractional brownian motions, fractional noises and application", SIAM Review, 1968, volume 10, pages 422-437.

20 La propriété d'auto-similarité est caractérisée par l'exposant de Hurst H qui est directement relié à β par la relation : $\beta = 2H + 1$. Le calcul de H est donné par exemple dans l'article de M. Akay et al. "Fractal analysis of HRV signals : a comparative study " paru dans *Methods of information in Medecine*, 1997, volume 36, pages 271-273.

25 L'incrément du processus du mouvement Brownien fractionnaire peut aussi être utilisé pour estimer l'exposant H de Hurst, via la TOD, par :

$$\text{var} [d_{2j}(n)] = 2^{(2H-1)(j-1)} \sigma^2 (2-2^{2H-1})$$

où les d_{2j} sont les coefficients des détails à l'échelle j. On obtient alors l'équation suivante :

30 $\log_2 [\text{var} [d_{2j}(n)]] = (2H - 1)j + f(H, \sigma)$

où σ est l'écart-type du signal, et f une fonction non connue.

La partie hautes-fréquences d'un signal de fibrillation auriculaire correspond à un bruit blanc, pour lequel $H \approx 0,5$. Au contraire, un signal normal s'éloigne d'un bruit blanc, le coefficient de H étant supérieur à 0,5.

35 On fixe donc un seuil H_0 , compris entre 0,5 et 1, par exemple entre 0,5 et 0,9 ou entre 0,7 et 0,85, par exemple $H_0 = 0,8$.

De très bonnes valeurs de sensibilité et de spécificité de la méthode ont été obtenues pour $0,7 \leq H_0 \leq 0,85$. En particulier, on a obtenu une sensibilité de 99,2% pour une FA permanente et de 95,82% pour une FA paroxystique, et une spécificité de 99,96% pour un RS normal et 91,55% pour un FA paroxystique.

5 La figure 5 représente des étapes préliminaires pour obtenir un signal RR à partir d'un signal d'électrocardiogramme numérisé (ECG). Les deux premières étapes (5-1 et 5-2) sont réalisées de manière classique dans un dispositif de type "Holter" standard.

10 Le typage permet de classifier chaque complexe en normal, ventriculaire, ou supraventriculaire.

Les complexes QRS normaux et supraventriculaires présentent des ondes P, devant le pic maximum, tandis que les anormaux (ventriculaires) n'en présentent pas. Les QRS correspondant à ces derniers sont en fait des battements nés spontanément dans les ventricules du cœur. Ils sont en général plus larges
15 que les normaux. On peut, pour les détecter, en déterminer la largeur.

Ainsi est créé un tableau ou une base de données donnant le type de QRS pour chaque QRS, repéré par son indice dans la suite des QRS enregistrés.

20 Les complexes normaux et supraventriculaires sont sélectionnés à partir de ce tableau (étape 5-3). Un signal RR peut ensuite être obtenu (étape 5-4) en calculant l'écart entre les pics des QRS successifs (voir figure 1).

Une transformée en ondelettes discrètes particulièrement bien adaptée dans le cadre de la présente invention est la transformée en ondelettes dyadiques.

25 En effet, il se pose de manière générale un problème de réversibilité de la transformée en ondelettes. Si le début d'un signal RR est correctement identifié, sa transformée en ondelettes discrètes est réversible : on peut, à partir de chaque transformée, retrouver le signal initial par une opération d'inversion.

Si, au contraire, l'origine du signal RR n'est pas correctement sélectionnée, l'opération de transformée inverse amène une distorsion et ne permet pas de retrouver le signal RR initial.

30 Il en résulte alors un manque de précision dans l'identification de l'origine ou du début de la fibrillation auriculaire, ce qui peut être très gênant, en particulier pour les événements FA de courtes durées.

L'utilisation de la transformée dyadique, invariante par translation, permet de résoudre le problème.

35 Des informations sur ces transformées dyadiques sont données dans l'ouvrage de A. Antoniadis et G.Oppenheim, Springer Verlag, 1995, et

notamment dans les articles suivants contenus dans cet ouvrage: "The Stationary Wavelet Transform And Some Statistical Applications" G.P.Nason et al., page 281-299 et "Translation Invariant De-Noising", R.R. Coifman et al., pages 125-150.

5 La figure 6 représente des étapes pour réaliser la détection ou l'identification des zones de forte variabilité du signal RR (étape 4-3).

Les coefficients obtenus par analyse par ondelettes sont comparés à un seuil prédéterminé, afin de ne retenir que les coefficients de plus haute énergie. Ainsi, ce seuillage peut être réalisé sur les niveaux de décomposition $j = 2, 4,$ et 8 (étape 6-1).

Puis (étape 6-2) il est procédé à un filtrage de ces coefficients, afin d'obtenir des zones homogènes de forte énergie.

Pour ce faire, on procède à:

- 15 - une recherche de début de chaque épisode ou de chaque zone de forte énergie,,
 - une comptabilisation des coefficients dans l'épisode ou dans la zone,
 - une détermination de fin de l'épisode ou de la zone.

Au cours de l'étape de recherche de début d'épisode, on compte le nombre de coefficients qui, dans une certaine fenêtre, sont supérieurs au seuil prédéterminé. Lorsque ce nombre est supérieur à un certain nombre N_s prédéterminé, il y a début d'un épisode.

Dans la phase de comptabilisation, on compte le nombre d'évènements successifs qui sont inférieurs au seuil. Si ce nombre est supérieur à un nombre prédéterminé, une fin d'épisode est détectée.

25 Cette étape 6-2 permet une détermination assez précise des évènements.

Dans certains cas, ce n'est cependant pas suffisant et un degré supérieur de précision est nécessaire.

Pour cette raison, on procède à un recalage du début et de la fin des épisodes (étape 6-3).

30 Cette étape recalage permet de ne pas manquer ou laisser passer des évènements uniques et, de plus, d'éviter de mal identifier le début d'un épisode en cas d'épisode plus long.

Des évènements uniques peuvent survenir, qui sont tout aussi importants que les évènements successifs. Pour cette raison, ils peuvent être tout aussi important, pour le praticien ou le médecin cardiologue, de disposer de 35 l'information sur les évènements simples aussi bien que sur les épisodes

comptant plusieurs évènements. En outre, un mauvais positionnement du début de l'épisode, qui peut notamment apparaître en représentation sur un écran de visualisation, peut troubler ce praticien ou ce médecin et le faire douter de la fiabilité de l'appareil mettant en œuvre la méthode d'analyse selon l'invention.

5 Pour résoudre ce problème, après avoir identifié les zones homogènes de forte énergie du signal RR transformé par ondelettes (étape 6-2), on détermine les zones de forte variabilité du signal numérique RR (étape 6-3).

Selon un exemple, on reprend le signal numérique RR, et on détecte les variations de ce signal qui sont supérieures à un certain pourcentage
10 prédéterminé, par exemple 20 % (on prédétermine un seuil compris entre 10% et 40% ou entre 15% et 25%).

Lorsqu'il y a une telle variation d'un point à un autre du signal RR, on peut précisément dire qu'il y a début d'un événement en ce point.

On détermine de la même manière la fin des épisodes ou des évènements.
15 Ainsi, pour chaque épisode, on peut obtenir un intervalle N1 - N2, qui identifie le rang des signaux RR compris entre début et fin des épisodes.

Cet intervalle est ensuite reporté sur les différents niveaux de décomposition (figure 7) et seuls les coefficients dans cet intervalle sont retenus comme correspondant à l'épisode.

20 Il est possible, ainsi, que des coefficients, considérés après l'étape 6-2 comme faisant partie du début ou de la fin d'une zone homogène de forte énergie, soient exclus de cette zone du fait d'une légère modification, due au recalage, du début ou de la fin d'un épisode, ou bien que des coefficients situés à la transition des zones homogènes de forte énergie et des zones de faible énergie
25 soient reclassés d'une zone à l'autre.

La figure 10 représente un patient 20 muni d'un dispositif 22 de type "Holter", avec ses électrodes 24,26,28,30,32 disposées sur le corps du patient. Le Holter enregistre les données d'ECG pendant une certaine période, par exemple
30 environ 24 heures ou sur une période plus courte (par exemple quelques minutes), ou sur des périodes plus longues (par exemple de plusieurs jours ou de plusieurs semaines), et détecte et classe les complexes Qrs.

Comme illustré sur la figure 11, les données sont par exemple enregistrées sur une carte mémoire 34 de type mémoire Flash, par exemple
35 d'environ 20 Mbytes. D'autres appareils permettent de faire des enregistrements sur des cassettes insérées dans le Holter 22.

Les figures 9 et 10 représentent schématiquement les composants électroniques essentiels d'un appareil Holter.

La figure 12 représente un dispositif 40 pour exploiter des signaux enregistrés sur un support mémoire 34, par exemple une carte mémoire. Le support 34 est introduit dans un lecteur 36, par exemple un lecteur PCMCIA, et les données subissent ensuite un traitement selon les étapes décrites ci-dessus.

Le dispositif 40 est donc programmé pour réaliser ces étapes de traitement.

Un tel dispositif comporte un micro-ordinateur PC 42 auquel les données lues par le lecteur 36 sont transmises via une liaison 41.

Plus précisément, le micro-ordinateur 42 comporte (figure 13) un microprocesseur 52, un ensemble de mémoires RAM 54 (pour le stockage de données), une mémoire ROM 56 (pour le stockage d'instructions de programme).

Eventuellement, une carte d'acquisition de données 60 met les données fournies par le lecteur au format requis par le micro-ordinateur. Ces divers éléments sont reliés à un bus 62.

Des dispositifs périphériques (écran ou dispositif de visualisation 64, souris 66, clavier 68) permettent un dialogue interactif avec un utilisateur. En particulier, les moyens de visualisation (écran) 64 permettent de fournir à un utilisateur une indication visuelle relative à l'ECG enregistré, aux intervalles RR calculés, aux coefficients calculés par transformée par ondelettes (comme sur la figure 7). Par sélection dans des menus et en cliquant sur des boutons ou des icones, un opérateur, par exemple un médecin cardiologue, peut visualiser ces différentes courbes, en entier ou par portion, avec agrandissement. Sur ces courbes peuvent apparaître les intervalles déterminés comme étant des épisodes de fibrillation auriculaire, et notamment le début et la fin de chaque épisode.

Dans le micro-ordinateur 42, sont chargées les données ou les instructions pour mettre en œuvre un traitement des données selon l'invention.

Ces données ou instructions pour le traitement des données peuvent être transférées dans une zone mémoire du micro-ordinateur 42 à partir d'une disquette ou de tout autre support pouvant être lu par un micro-ordinateur ou un ordinateur (par exemple: disque dur, mémoire morte ROM, mémoire vive dynamique DRAM ou tout autre type de mémoire RAM, disque optique compact, élément de stockage magnétique ou optique).

L'affichage des épisodes classifiés comme étant des épisodes de fibrillation auriculaire ne constitue pas, en soi, un diagnostic. Seul un médecin

cardiologue peut, à la vue de l'électrocardiogramme initial (qui a lui aussi été numérisé, mis en mémoire sur le support 34 et transféré en mémoire du microordinateur 42) confirmer l'existence d'une pathologie. En particulier, le médecin doit encore exercer une observation de la ligne de base 3 de l'électrocardiogramme (voir figure 1), afin de confirmer si un épisode, apparemment classifié comme étant de type FA, est bien le signe d'une fibrillation auriculaire.

Le procédé de traitement présenté ci-dessus est donc une aide au diagnostic, mais pas le diagnostic lui-même, qui demande une étape d'interprétation médicale supplémentaire.

EXEMPLE

Cet exemple concerne une population de 50 sujets : 19 souffrant de fibrillation auriculaire chronique (FAC), 15 de fibrillation paroxystique (FAP), et 16 patients contrôlés avec un rythme sinusal normal (RS).

Tous les sujets ont été enregistrés pendant 24 heures en utilisant un système Holter ECG numérique (DuoHolter, Novacor, Paris, France). Les enregistrements ont été directement numérisés à une fréquence de 100 Hz sur l'enregistreur ; ils ont ensuite été revus et édités manuellement, si nécessaire, pour obtenir une liste d'intervalles RR consécutifs.

Le traitement du signal a été réalisé avec le logiciel MATLAB® 5.0 et l'analyse statistique des résultats avec Statview ® sur un Power Macintosh. ® Les résultats sont présentés sous la forme moyenne±écart-type.

Les résultats sont les suivants :

a. Enregistrements ECG du groupe contrôlé avec rythme normal

L'examen standard des enregistrements ECG sur 24 heures des 16 sujets RS a montré l'absence de toutes arythmie cardiaque.

Chez un sujet, deux épisodes de FA furent faussement détectés (durée de 154 et 193 battements respectivement ; fréquence cardiaque moyenne de 81,5±14,8 et 76,0±9,5 battements par minutes (bpm) respectivement). Il n'y avait pas de différence significative dans les indices temporels entre le sujet avec les fausses détections et les 15 autres.

Ainsi, la spécificité de la détection de la FA basée sur les complexes QRS atteint 99,96% (1 083 537 Qrs vrais négatifs contre 447 faux positifs). Comme tous les faux positifs furent obtenus chez un seul patient, la spécificité était de

93,7% si l'on considère le patient comme unité d'analyse (16 vrais négatifs contre 1 faux positif).

b. Groupe des FA chroniques

L'examen standard des enregistrements ECG de 24 heures a montré une
 5 FA permanente chez les 19 sujets. Les enregistrements étaient d'une durée de
 18,8±4,6 heures. Chez les 19 patients, le nombre de QRS était de 87953±27491
 et la fréquence cardiaque de 75,4±1,0 bpm (intervalle de 23,1 à 289,7 battements
 par minute).

Un RS a été faussement identifié chez 7 patients sur 40 épisodes
 10 (fréquence cardiaque 82,5±9,5, durée 374±360 battements) ; un patient
 regroupait 24 des 40 épisodes alors que les autres apparaissaient chez 6 autres
 patients. Ces épisodes faux négatifs étaient dus à du flutter auriculaire et de la
 tachycardie auriculaire dans, respectivement, 34 et 1 des 40 cas. Chez 5 des 7
 patients, la FA n'était pas reconnue au début des enregistrements ; cependant le
 15 délai de reconnaissance était limité à 178,4±70 battements.

Ainsi, la sensibilité de détection de la FA atteignait 99,2% en considérant
 les complexes QRS (2064197 QRS vrais positifs contre 16018 faux négatifs). A
 l'exception des épisodes non détectés, tous les patients ont été reconnus comme
 souffrant de FA et la sensibilité obtenue en considérant les patients était de
 20 100%. La plus grande période non détectée atteignait 2075 battements et la plus
 courte 120. Le patient avec 24 épisodes non détectés avait 10490 battements en
 faux négatifs ; pour cet enregistrement particulier, la sensibilité de détection de
 la FA basée sur les complexes QRS était de 89,9%.

c. Groupe des FA intermittentes.

25 Les 15 sujets avec FAP avaient un total de 36 épisodes de FAP dont la
 durée était de 2,5±3,4 heures (de 34 s à 15h36). Pendant ces épisodes, la fréquence
 cardiaque moyenne était de 86,2±20,7 (de 16,4 à 163,1) bpm et le nombre de QRS
 de 15055±22125 (de 52 à 94990 QRS).

Seul un des 36 épisodes restait non détecté (260 QRS, fréquence cardiaque
 30 de 123,2±28,1 bpm). Pour les épisodes détectés, il y avait des délais ou des
 avances dans la reconnaissance de la FA au début et à la fin des événements :

- début des épisodes : dans 8 épisodes il y avait un délai de 91±95
 battements (de 2 à 255) ; 23 épisodes étaient détectés prématurément (dûs à des
 tachycardies supraventriculaires) de 186±621 battements (de 2 à 2994).

35 - fin des épisodes : deux épisodes étaient prématurés (un de 3486 battements,
 l'autre de 333) ; 21 avaient un délai de 60±103 battements (de 10 à 429).

Durant les épisodes de FAP, 14 fausses interruptions étaient observées, parmi lesquelles 13 chez le même patient, avec une durée de 1484 ± 151 battements ; la dernière était de 2001 battements chez un autre patient ; le total de complexes QRS faux négatifs atteignait alors 28695 (1,9%). Ces épisodes faux négatifs était dûs à du flutter auriculaire et à de la tachycardie auriculaire dans, respectivement, 5 et 8 des 14 cas.

Il y avait aussi 37 fausses détections de 1573 ± 2309 battements (de 147 à 11491).

Ainsi dans le groupe des FAP, la sensibilité basée sur les complexes QRS atteignait 95,8% et la spécificité 91,5%/

Tous les patients du groupe étaient reconnus comme ayant de la FA, donc la sensibilité basée sur les patients était de 100%.

La transformée en ondelettes et l'analyse fractale associées selon l'invention ont fourni une sensibilité de 95% pour détecter les complexes QRS en FA, et une spécificité de 99,6%, avec une limitation due aux délais de reconnaissance de la FA au début et à la fin des épisodes d'arythmie. En se basant sur les patients, la spécificité atteignait 93% dans le groupe contrôlé normal et la sensibilité 100% que ce soit dans le groupe FAC ou dans le groupe FAP.

Les enregistrements intra-auriculaires ont souvent été utilisés pour détecter la FA, ainsi que l'analyse de l'activité électrique de l'oreillette au niveau de l'oesophage, avec une sensibilité et une spécificité s'étalant de 52,4-96,6% et 92,0-92,3%, respectivement (voir notamment S. Rajala et al., "ECG findings and survival in very old people", Eur Heart J. 1985, volume 6, pages 274-252).

De tels enregistrements n'ont pas été utilisés étant donné que le but était la détection de la FA de façon non-invasive par enregistrement Holter standard.

Pour obtenir une détection automatique, des enregistrements Holter ont été analysés par des réseaux de neurones (T.F. Yang et al. "Artificial neural network for the diagnosis of atrial fibrillation", med. & bio. Eng.& Comp. 1994, 32, pages 615-619), donnant une sensibilité de 92% et une spécificité de 92,3% dans la reconnaissance des QRS. En utilisant un réseau de neurones alimenté à la fois par l'information des intervalles RR et une analyse morphologique de la ligne de base du tracé ECG, Cubanski D. et al (J. Cardiovasc. Electrophysiol. 1994, 5, pages 602-608), travaillant sur des groupes de 10 QRS consécutifs, ont obtenu une sensibilité de 82,4% et une spécificité de 96,6%. Ainsi, la sensibilité et la spécificité obtenues par le procédé selon l'invention sont meilleurs que celles des études précédentes.

Notre méthode possède certaines limitations. L'utilisation de l'analyse de la VFC seule est sensible à tout ce qui peut dégrader la VFC, notamment les extrasystoles supraventriculaires, les tachycardies supraventriculaires et les autres types d'arythmie. Les détections de faux positifs peuvent être dues à la présence de quelques arythmies supraventriculaires, isolées ou groupées, générant une VFC importante ; les détections de faux positifs se sont produites sur 0,04% des QRS du groupe contrôle normal et dans 4,7% des QRS du groupe PAF. Ces QRS faux positifs peuvent être reclassifiés correctement en utilisant un tracé enregistré par un stockage automatique d'évènements. À l'inverse, les non-détections peuvent se produire dans d'autres arythmies auriculaires, comme la tachycardie supraventriculaire paroxystique, ou le flutter auriculaire, dû à la relative régularité de ces rythmes.

Dans des conditions cliniques, une non-détection est plus problématique qu'une détection de faux positifs, car dans ce cas le tracé n'est pas stocké pour l'utilisateur, ce qui empêche toute correction ultérieure. Dans les cas étudiés, les non-détections n'étaient pas fréquentes et représentaient moins de 3% des épisodes (1 sur 36) dans le groupe de FAP et moins de 2% des QRS. Des améliorations de l'algorithme pourraient diminuer ces non-détections, au détriment toutefois de la spécificité.

L'invention est donc adaptée à la détection automatique de la FA dans de larges populations en utilisant des enregistrements Holter standard. Ceci est particulièrement important chez les personnes âgées, chez lesquelles la FA, aussi bien paroxystique que chronique, est fréquente et présente un risque majeur d'accident vasculaire cérébral. Implementé dans des appareils Holter standard ou dans des enregistreurs d'évènement à long-terme, l'algorithme ou le procédé selon l'invention permet de mieux mettre en évidence la FA afin de prendre des mesures préventives avant l'apparition de complications dramatiques.

REVENDICATIONS

1. Procédé de traitement d'un signal d'intervalles RR d'un électrocardiogramme, comportant:
 - 5 - la détection des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque dans le signal RR,
 - la classification de ces zones en zones de rythme sinusal (RS) et de fibrillation auriculaire (FA).
- 10 2. Procédé selon la revendication 1, la détection des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque étant réalisée par projection ou transformation du signal d'intervalles RR dans une base ou une famille d'ondelettes discrètes, et calcul des coefficients $d(k)$ donnant la projection du signal de RR sur chaque fonction ondelette discrète.
- 15 3. Procédé selon la revendication 2, la projection ou la transformation du signal d'intervalles RR étant réalisée dans une base ou une famille d'ondelettes dyadiques.
- 20 4. Procédé selon l'une des revendications 2 ou 3, comportant une étape de seuillage des coefficients $d_j(k)$ sur un ou plusieurs niveaux j de décomposition afin de sélectionner les coefficients supérieurs à une valeur minimum.
- 25 5. Procédé selon la revendication 4, comportant en outre une étape pour obtenir des zones homogènes de forte énergie.
6. Procédé selon la revendication 5, l'étape pour obtenir des zones homogènes de forte énergie comportant un filtrage des coefficients seuillés.
- 30 7. Procédé selon l'une des revendications 4 à 6, comportant, pour chaque zone homogène de forte énergie, une recherche du début de la zone, une comptabilisation des coefficients dans cette zone, et une détermination de la fin de la zone.
- 35 8. Procédé selon la revendication 7, la recherche de début de la zone comportant un comptage des coefficients qui sont supérieurs au seuil prédéterminé.

9. Procédé selon la revendication 7 ou 8, la comptabilisation des coefficients comportant un comptage du nombre d'évènements successifs qui sont inférieurs à un seuil prédéterminé.

5

10. Procédé selon la revendication 9, une fin d'épisode étant détectée si le nombre d'évènements comptés est supérieur à un nombre prédéterminé.

10 11. Procédé selon l'une des revendications 5 à 10, comportant en outre une étape de recalage ou d'identification des débuts et fins des épisodes, à l'aide des variations du signal RR.

15 12. Procédé selon la revendication 11, les coefficients donnant la projection du signal de RR étant retenus comme faisant partie d'une zone homogène de forte énergie seulement si ils sont compris entre un début et une fin d'un épisode.

13. Procédé selon la revendication 12, comportant en outre un affichage, sur des moyens de visualisation, d'au moins une partie de l'électrocardiogramme et une identification, sur cet affichage, des zones de fibrillation auriculaire.

20

14. Procédé selon l'une des revendications 1 à 13, les zones de forte variabilité de fréquence cardiaque étant classées en zones RS et en zone FA par calcul de l'exposant fractal de chacune de ces zones et comparaison à une valeur seuil H_0 .

25 15. Procédé selon la revendication 14, la valeur seuil H_0 étant comprise entre 0,5 et 0,9.

16. Procédé selon la revendication 15, la valeur seuil étant comprise entre 0,7 et 0,85.

30

17. Procédé selon l'une des revendications 1 à 16, l'électrocardiogramme ayant été acquis pendant une durée comprise entre quelques minutes et quelques mois.

35 18. Dispositif pour analyser des signaux numériques d'intervalles RR d'électrocardiogrammes, comportant:

- des moyens pour détecter des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque,

- des moyens pour classier ces zones en zones de rythme sinusal (RS) et en zones de fibrillation auriculaire (FA).

5

19. Dispositif selon la revendication 18, les moyens pour détecter des zones de forte variabilité de fréquence cardiaque comportant des moyens pour projeter ou transformer le signal d'intervalles RR dans une base ou une famille d'ondelettes discrètes, et calculer des coefficients $d.(k)$ donnant la projection du signal de RR sur chaque fonction ondelette discrète.

10

20. Dispositif selon la revendication 18 ou 19, les moyens pour classier les zones de forte variabilité en zones de rythme sinusal et en zones de fibrillation auriculaire comportant des moyens pour calculer l'exposant fractal de chacune de ces zones et pour le comparer à une valeur seuil H_0 .

15

21. Dispositif selon l'une des revendications 18 à 20, comportant en outre des moyens de visualisation pour afficher les zones de fibrillation auriculaire.

20

22. Dispositif selon l'une des revendications 18 à 20, comportant en outre des moyens de visualisation pour visualiser les zones de fibrillation auriculaire et les électrocardiogrammes, et pour visualiser les zones de fibrillation auriculaire par rapport aux électrocardiogrammes.

25

23. Système de détermination du rythme cardiaque, comportant un ou plusieurs enregistreurs pour enregistrer des électrocardiogrammes de patients, et un dispositif selon l'une des revendications 18 à 22.

1/6

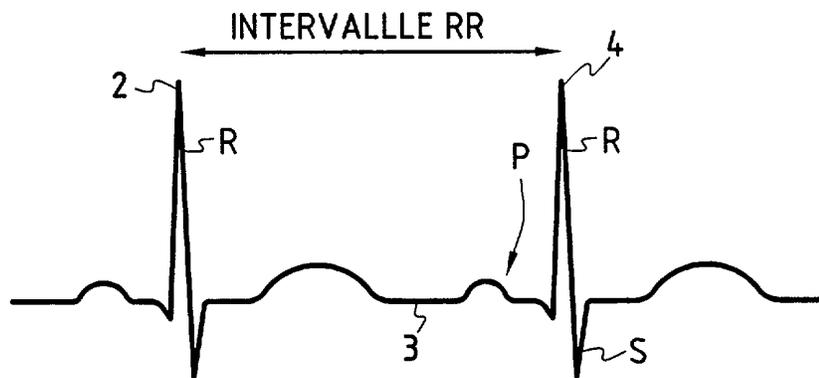


FIG.1

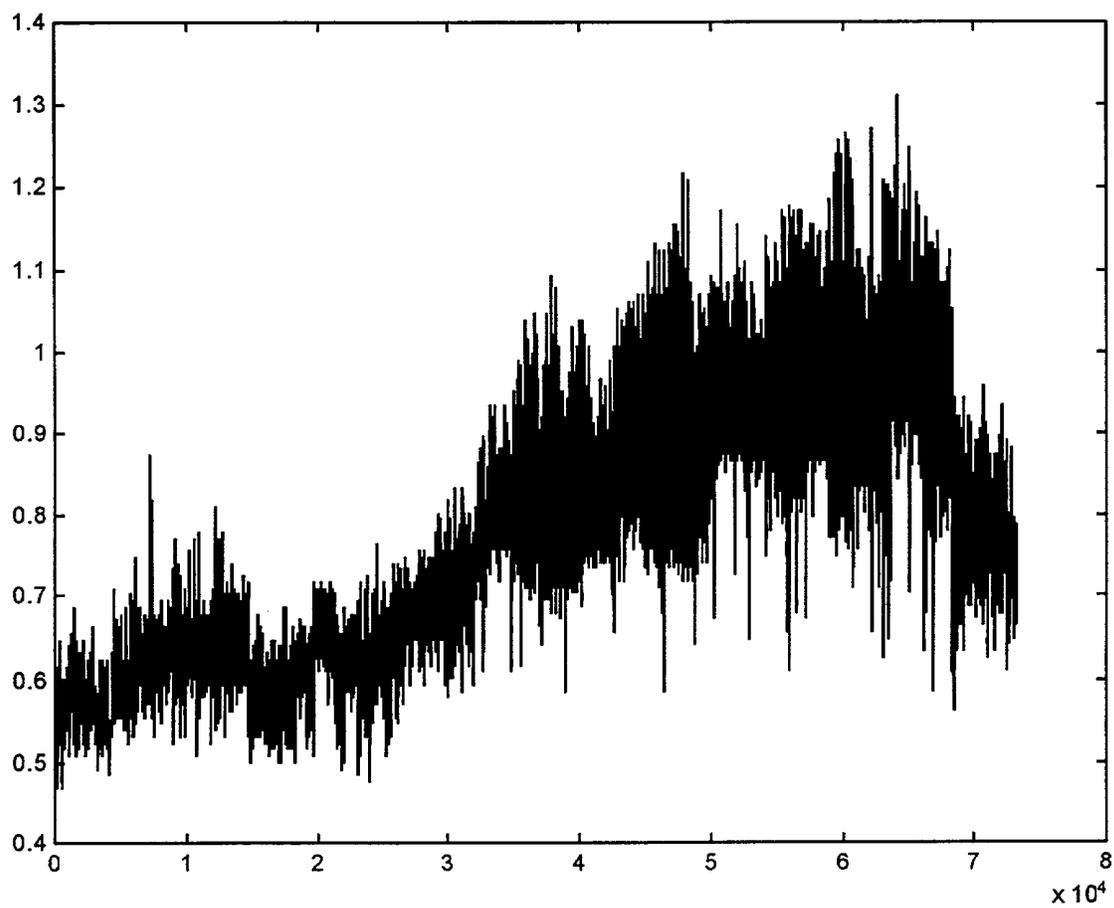
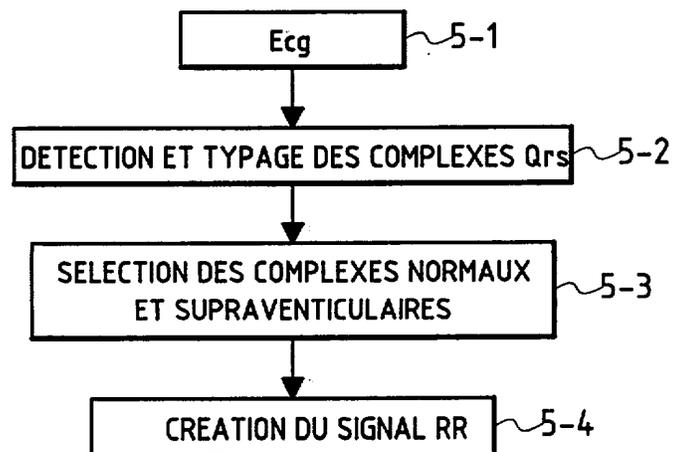
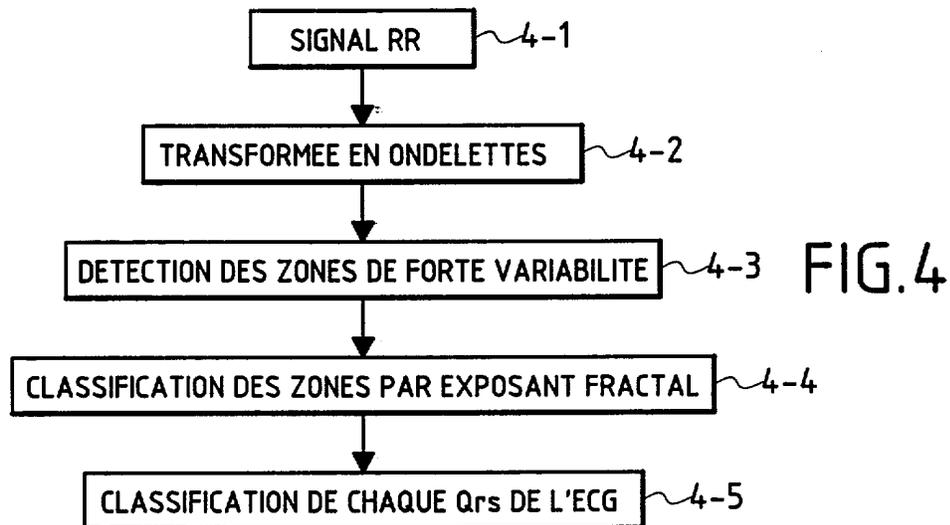
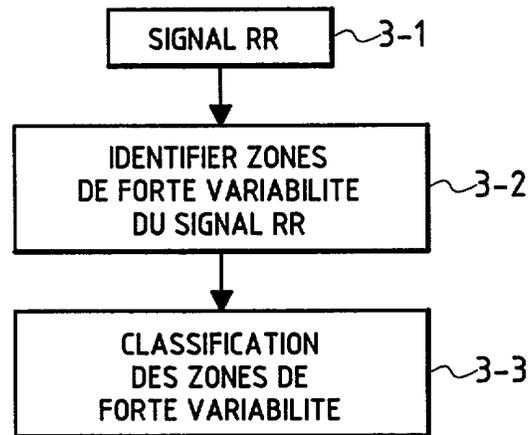


FIG.2

2/6



3/6

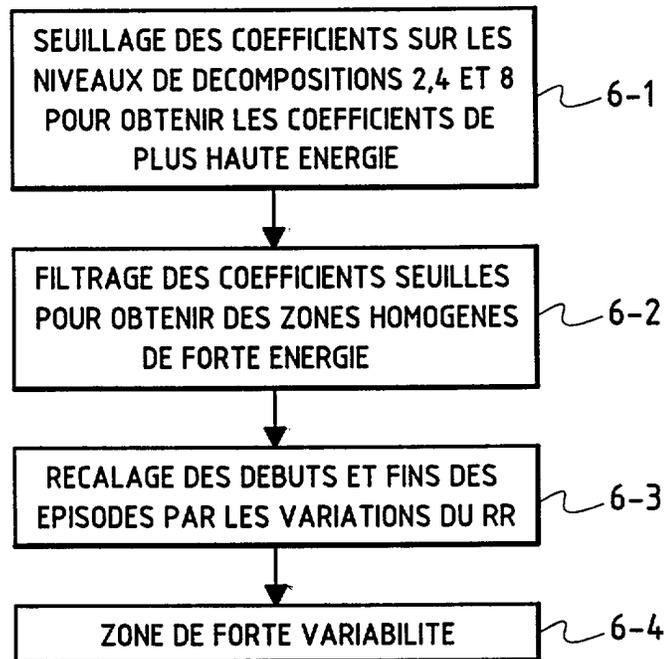


FIG.6

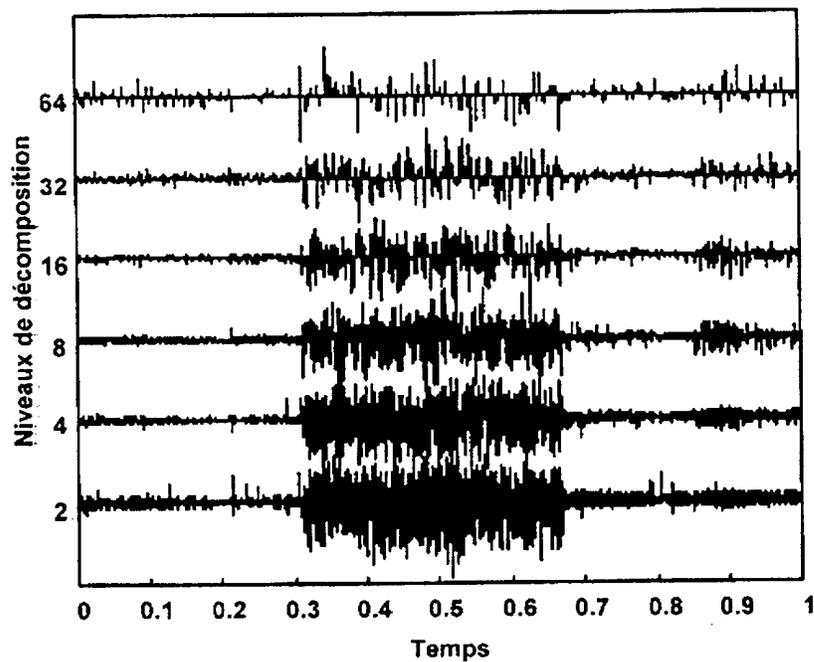
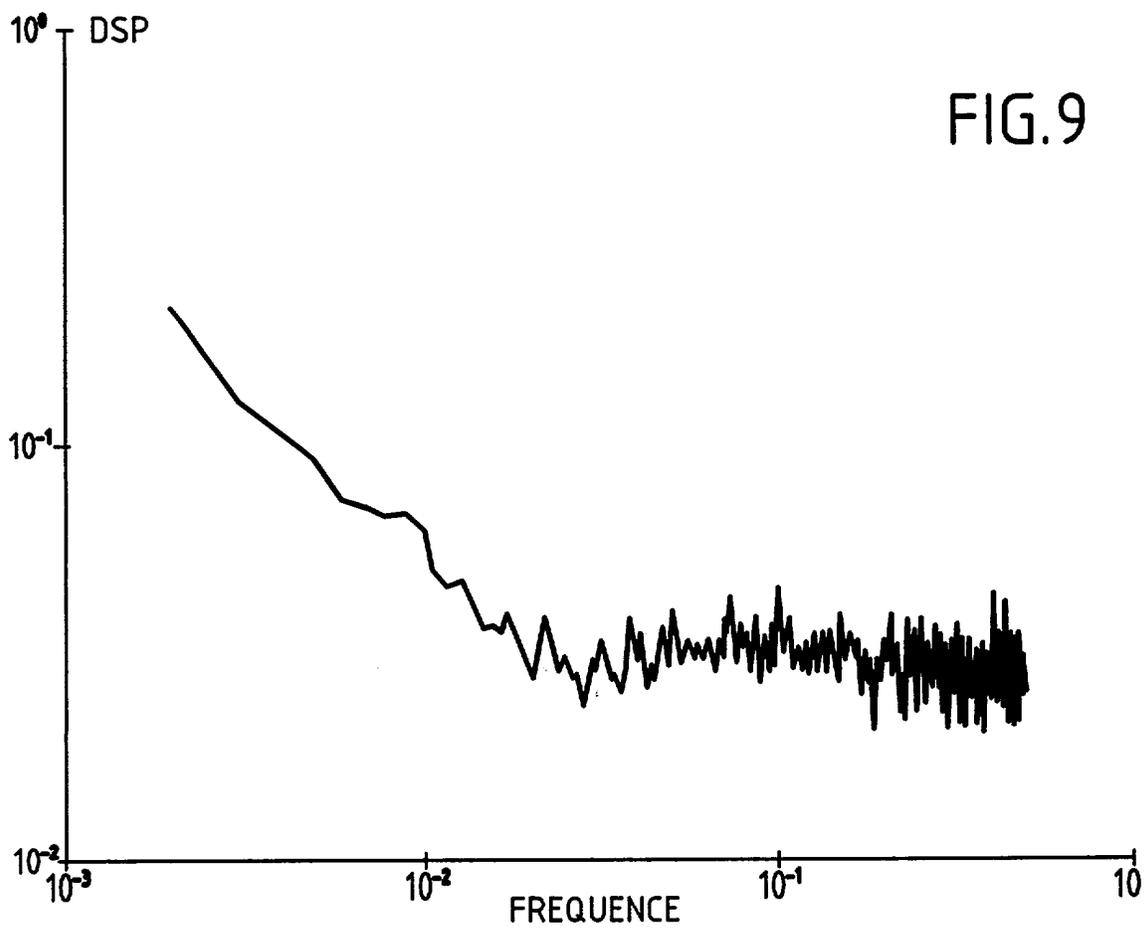
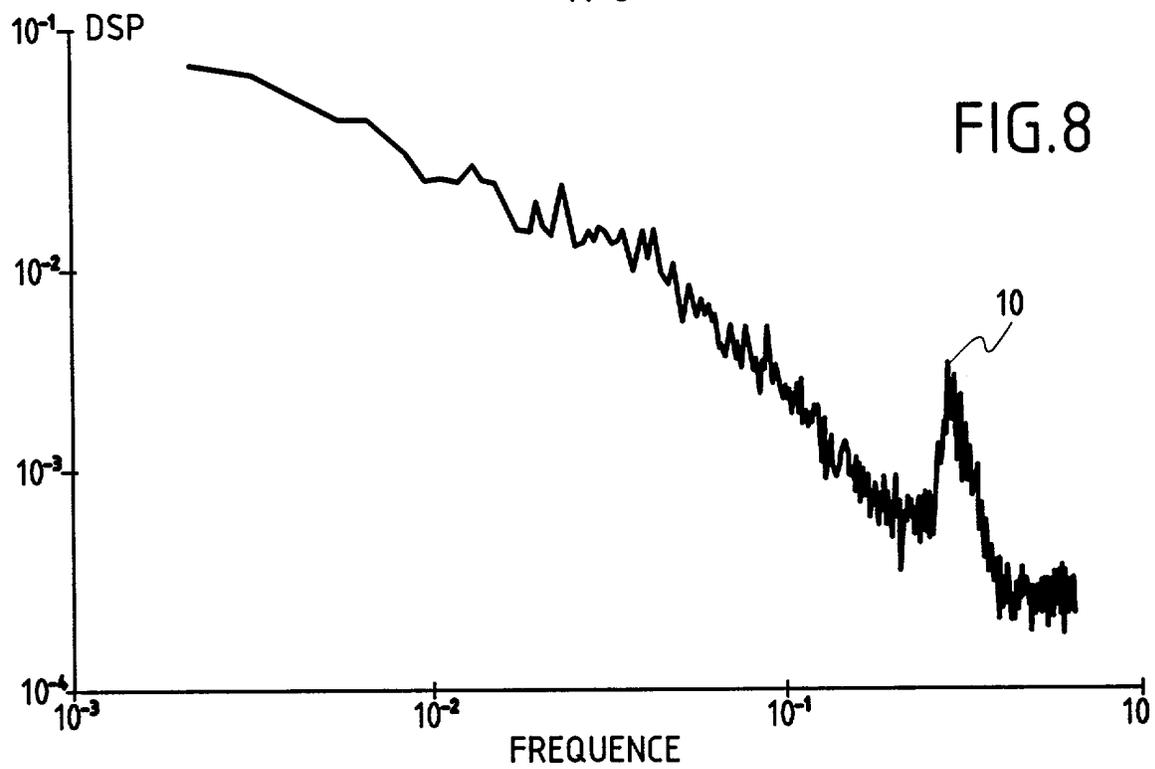


FIG.7

4/6



5/6

FIG.10

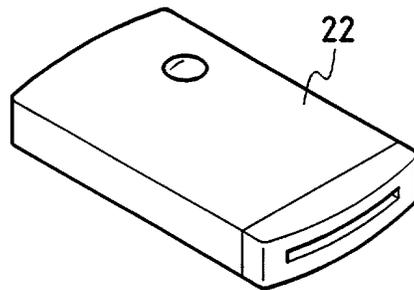
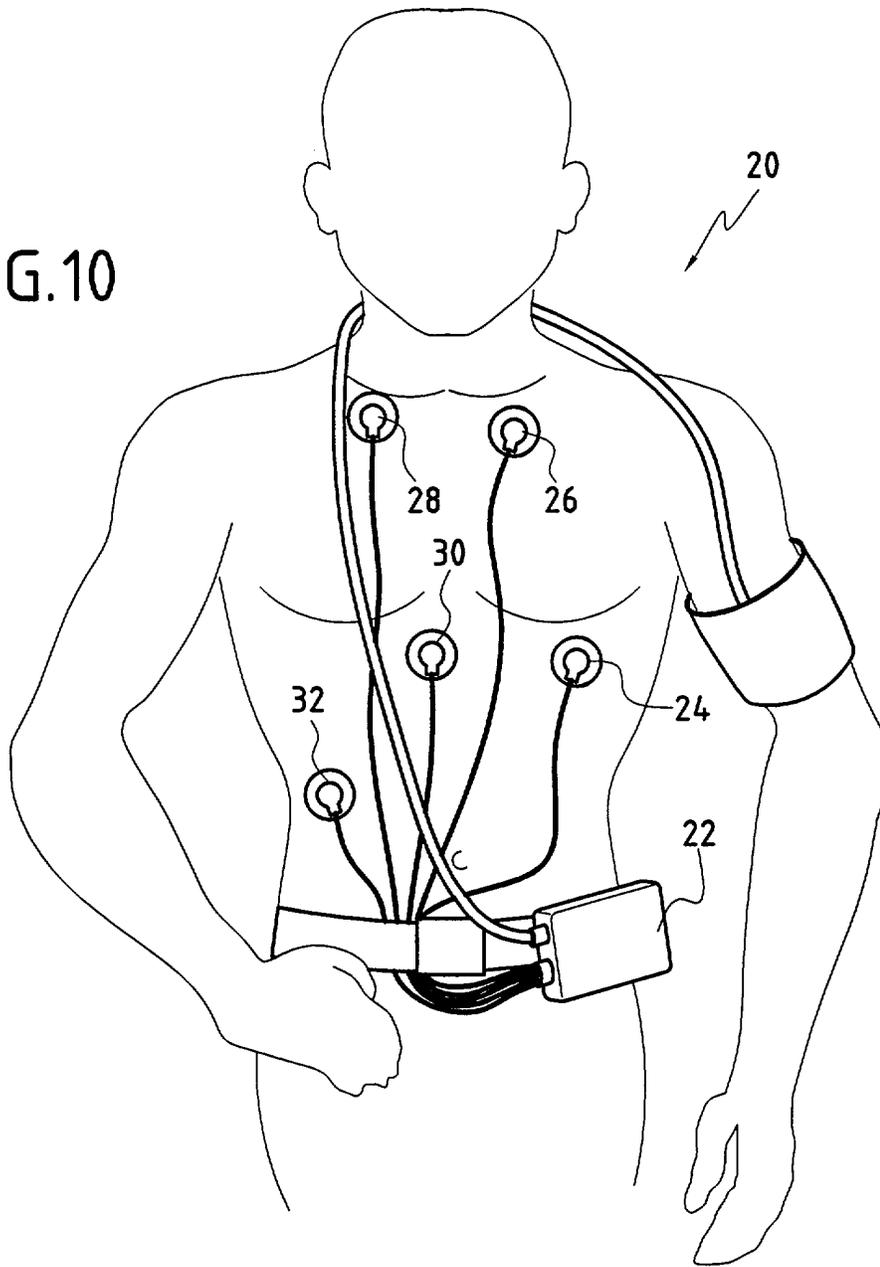
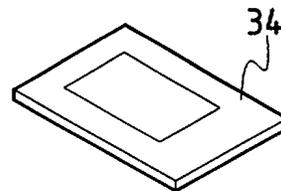


FIG.11



6/6

FIG. 12

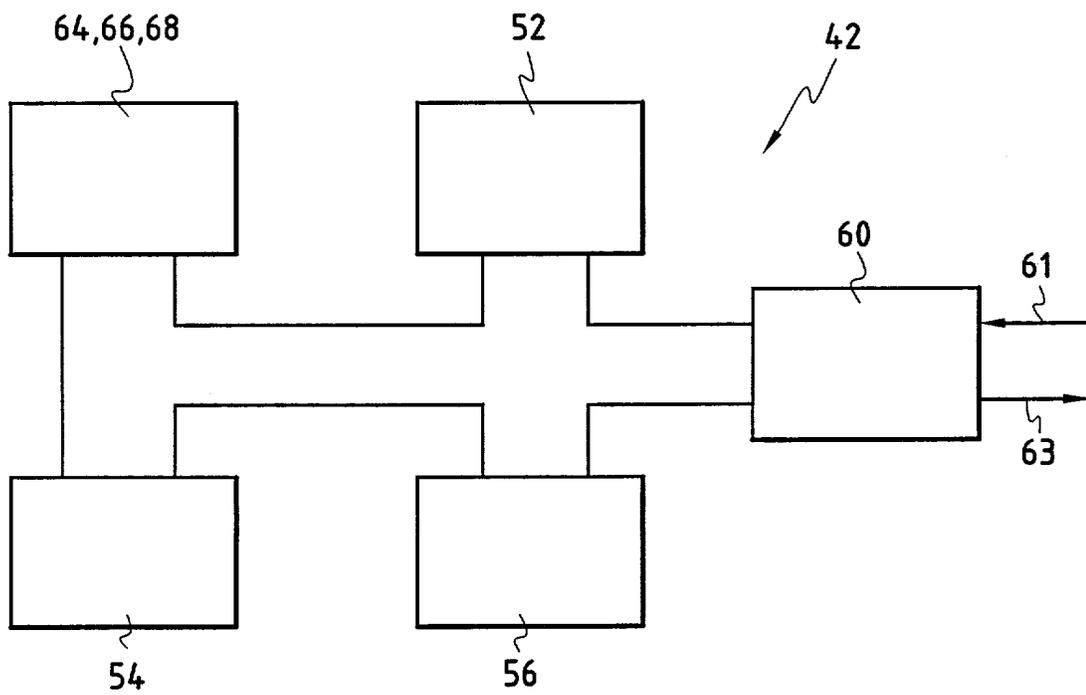
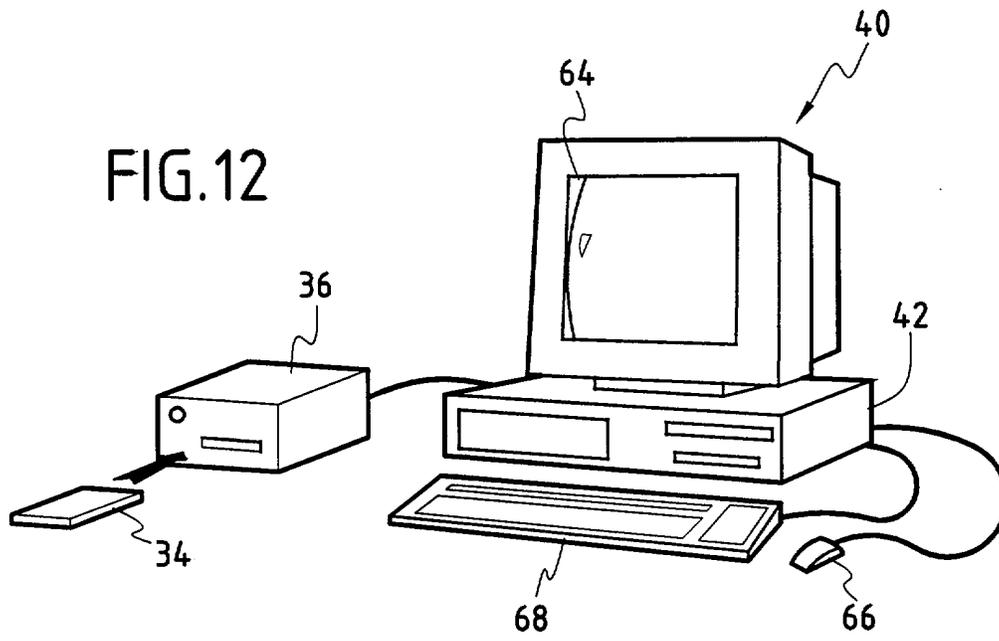


FIG. 13



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2807851

N° d'enregistrement
national

FA 589024
FR 0004873

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
X	COUDERC J P ET AL: "Wavelet analysis of spatial dispersion of P-wave morphology in patients converted from atrial fibrillation" COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1999. VOL.26 (CAT. NO.99CH37004), COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1999. VOL. 26, HANNOVER, GERMANY, 26-29 SEPT. 1999, pages 699-702, XP002157092 1999, Piscataway, NJ, USA, IEEE, USA ISBN: 0-7803-5614-4	1-3,18, 19	G06F19/00 A61B5/046
Y	* page 699, colonne de gauche, ligne 1 - page 700, colonne de droite, ligne 2 *	14,20	
Y	---		
Y	US 5 471 991 A (SHINNAR MEIR) 5 décembre 1995 (1995-12-05)	14,20	
A	* colonne 2, ligne 3 - colonne 3, ligne 2 *	1,18	
A	---		
A	MILLET-ROIG J ET AL: "Study of frequency and time domain parameters extracted by means of wavelet transform applied to ECG to distinguish between VF and other arrhythmias" COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1998. VOL. 25 (CAT. NO.98CH36292), COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1998. VOL. 25, CLEVELAND, OH, USA, 13-16 SEPT. 1998, pages 17-20, XP002157093 1998, New York, NY, USA, IEEE, USA ISBN: 0-7803-5200-9 * page 17, colonne de gauche, ligne 1 - page 19, colonne de droite, ligne 2; figures 1-3 *	1,18	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7) G06F

	-/--		
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
12 janvier 2001		Schenkels, P	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS			
X : particulièrement pertinent à lui seul		T : théorie ou principe à la base de l'invention	
Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie		E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure.	
A : arrière-plan technologique		D : cité dans la demande	
O : divulgation non-écrite		L : cité pour d'autres raisons	
P : document intercalaire		& : membre de la même famille, document correspondant	

3

EPO FORM 1503 12.98 (P04C14)



**RAPPORT DE RECHERCHE
PRÉLIMINAIRE**

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

2807851

N° d'enregistrement
national

FA 589024
FR 0004873

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, des parties pertinentes		
A	US 5 609 158 A (CHAN ERIC K Y) 11 mars 1997 (1997-03-11) * colonne 5, ligne 55 - colonne 7, ligne 35 *	1,18	
A	POPESCU M ET AL: "High resolution ECG filtering using adaptive Bayesian wavelet shrinkage" COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1998. VOL. 25 (CAT. NO.98CH36292), COMPUTERS IN CARDIOLOGY 1998. VOL. 25, CLEVELAND, OH, USA, 13-16 SEPT. 1998, pages 401-404, XP002157094 1998, New York, NY, USA, IEEE, USA ISBN: 0-7803-5200-9 * page 401, colonne de gauche, ligne 1 - page 404, colonne de droite, ligne 9 *	1-3,18, 19	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
		Date d'achèvement de la recherche	Examineur
		12 janvier 2001	Schenkels, P
<p>CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS</p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant</p>			

3

EPO FORM 1503 12.99 (P04C14)