



Médecine de précision et cardiologie prédictive: l'exemple de la fibrillation auriculaire

Jean-Marie Grégoire¹, Cédric Gilon², Hugues Bersini³, Stéphane Carlier⁴

1. IRIDIA, ULB et UMONS

2. IRIDIA, ULB (Université Libre de Bruxelles)

3. Professeur à l'ULB and Co-Directeur du laboratoire IRIDIA, ULB

4. Professeur de Cardiologie, UMONS

La médecine prédictive vise à déterminer les prédispositions d'une personne à certaines maladies afin d'en retarder, voire d'en éviter, l'apparition par l'utilisation de toutes les techniques permettant de prévoir sa survenue chez un individu.

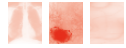
Plusieurs types de prédictions co-existent en ce qui concerne la fibrillation auriculaire (FA): le diagnostic, l'identification et la prévision. Ces trois types de prédictions correspondent à des tâches différentes pour une intelligence artificielle (IA). Dépister consiste à détecter les patients qui présentent en ce moment une FA, ce qui permet une prévention de la complication de la FA la plus fréquente: l'accident vasculaire cérébral. Le diagnostic formel de la FA doit être confirmé par un ECG. Identifier permet de savoir à l'avance quels patients vont développer de la FA plus tard, ce qui permet une prévention de la FA. La prévision permet de situer le moment exact de l'apparition des épisodes de FA.

Le diagnostic de la FA par l'IA autorise une prédiction proche de la certitude. Dans ce cas, l'IA dégage le cardiologue de ce travail, mais elle n'apporte pas de valeur ajoutée. En ce qui concerne la prévention par l'identification, l'IA améliore la performance humaine de 75% à 85% d'exactitude pour la machine. Quant à la prévision du moment exact, là où la performance humaine est nulle, l'IA atteint une performance de 74%, ce qui apporte une valeur ajoutée indéniable. La médecine de précision, un concept qui permet de prendre en charge les patients en tenant compte des variations individuelles de chacun, s'oppose à une approche dans laquelle les stratégies de traitement ou de prévention des maladies sont basées sur le modèle statistique d'une personne moyenne.

Les techniques d'IA appliquées à l'ECG permettent déjà de discriminer les individus en fonction de diverses pathologies cardiaques et sont plus faciles à réaliser et moins coûteuses que certaines analyses génétiques. L'évolution de la médecine de précision et son application aux maladies cardiovasculaires promettent de révolutionner les options de prévention et de traitement dans un avenir proche.



Jean-Marie Grégoire



Introduction

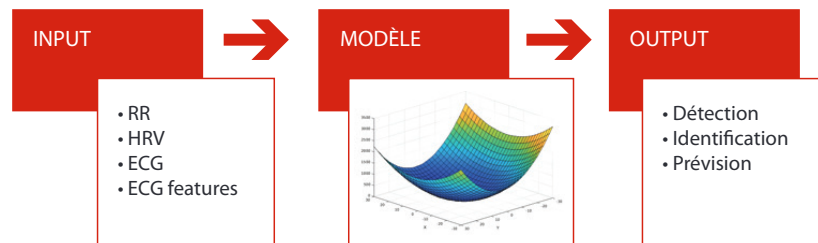
L'objectif de la médecine de précision est d'optimiser une intervention préventive, diagnostique ou thérapeutique spécifique dans une sous-population donnée de patients, qui serait la plus susceptible d'en bénéficier. Elle s'appuie sur des ensembles de données provenant de grandes bases de connaissances de la recherche (avec comme référence le *Human Genome Project*), pour les comparer au génome d'un patient individuel. Ces bases de données sont une source primaire de données sur les séquences de référence humaines, leurs variations et leurs implications fonctionnelles au sein des populations. **La médecine de précision est donc un concept qui permet de prendre en charge les patients en tenant compte des variations individuelles de chacun.** Cette façon d'aborder la médecine a déjà été réalisée dans plusieurs domaines, dont la microbiologie clinique et l'oncologie. L'approche de la médecine de précision s'oppose à l'approche «one-size-fits-all» (le même traitement pour tout individu), dans laquelle les stratégies de traitement ou de prévention des maladies sont basées sur le modèle statistique d'une personne moyenne, avec peu de considération pour les individus. L'évolution de la médecine de précision et son application aux maladies cardiovasculaires promettent d'améliorer la santé et de révolutionner les options de prévention et de traitement, à l'instar de ce qui s'est passé dans le domaine de l'oncologie (1).

Aspects sémantiques

La **médecine prédictive** vise à déterminer les prédispositions d'une personne à certaines maladies afin d'en retarder, voire d'en éviter, la survenue, grâce à la lecture et l'interprétation des informations contenues dans son ADN. Elle concerne donc surtout l'analyse du génome. On peut cependant lui donner une définition plus large, regroupant toutes les techniques permettant de prévoir la survenue d'une maladie chez un individu (2). En langage informatique, une prédiction s'applique aux données résultant de la

Figure 1:

Le modèle d'IA utilise les données placées en entrée (input) pour réaliser une prédiction (output).



sortie (output) d'un modèle (par exemple de *machine learning*, ML) générée par les données entrées dans ce modèle (input) (Figure 1). L'output peut être un diagnostic: il s'agit alors du dépistage d'une maladie. L'utilisation du ML pour le **dépistage** de la fibrillation auriculaire (FA) est devenue une technique maintenant bien rodée. Un autre output peut consister à **identifier les patients les plus susceptibles de présenter la maladie**, permettant une prévention à long terme (3). On peut également demander à une intelligence artificielle (IA) de nous donner un output correspondant à une prévision à court terme. Dans cette dernière hypothèse, il devient possible de **prévoir des épisodes de FA quelques minutes avant leur début**, la précision de la probabilité de survenue augmentant de manière progressive pour être maximale juste avant le début de la crise (un peu comme en météorologie: plus on se rapproche de l'événement et plus la probabilité de sa réalisation est élevée). Notons d'emblée que les tâches de prédictions où

Notons que les tâches de prédictions où l'IA apporte une réelle valeur ajoutée sont aussi les plus ardues et que prédire avec précision le début de la survenue d'un événement a priori imprévisible comme la FA est la tâche la plus compliquée.

l'IA apporte une réelle valeur ajoutée sont aussi les plus ardues et que prédire avec précision le début de la survenue d'un événement a priori imprévisible comme la FA est la tâche la plus compliquée (Tableau 1). **Ne parle-t-on pas d'un «accident» cardiaque ou d'un «accident» vasculaire cérébral? La prévention des accidents est possible, mais la prévision reste donc une tâche beaucoup plus complexe.**

Tableau 1:

Les 3 tâches de prédiction pour l'IA et les correspondances cliniques et thérapeutiques.

Tâche de ML	Tâche médicale	Stratégie thérapeutique
Détection de la FA	Diagnostic de la FA	Anticoagulant
Identification des patients qui vont développer de la FA	Prévention de la FA	Changement de style de vie Optimisation du dépistage
Prévision des débuts de crise de FA	Évitement de la FA	<i>Pill in the pocket</i> Algorithme prévisionnel dans un stimulateur cardiaque

La prédiction pour le diagnostic (Figure 2)

Un des buts du dépistage de la FA consiste en la **prévention des accidents vasculaires cérébraux ischémiques**. L'intérêt du dépistage de la FA dépend fortement de sa prévalence dans la population dépistée, en vertu du théorème de Bayes. Par exemple, l'étude Apple Watch a montré la faisabilité d'un dépistage à grande échelle grâce à une montre connectée, mais elle a surtout mis en évidence la faible rentabilité diagnostique de ce dépistage réalisé dans une population à faible prévalence de la maladie; seulement 0,52% des participants ont reçu des notifications de pouls irrégulier (4). D'où l'importance de réaliser un dépistage dans des groupes cibles. Le dépistage peut être effectué par différentes méthodes comme la simple prise du pouls ou de la pression artérielle mais le diagnostic doit être posé par un tracé ECG (5). Il s'agit d'une tâche relativement aisée pour une IA. Une recherche sur PubMed réalisée avec les termes «atrial fibrillation prediction» rapporte 12.746 articles. De nombreux articles consacrés au diagnostic de la FA par une IA rapportent des performances impressionnantes, de plus de 99% d'exactitude.

La prédiction-identification pour la prévention (Figure 3)

Les scores CHA2DS2-VASc et CHARGE-AF utilisés pour initier un traitement anticoagulant peuvent également être appliqués pour prédire le risque de développer une FA (6). Le score CHARGE-AF montre une AUC d'environ 70% dans les groupes étudiés (validation interne: 75%, validation externe: 65%) pour élaborer des modèles prédictifs de la FA à partir de variables cliniques (7). Plus récemment, le score C2HEST, basé sur des facteurs cliniques, a été proposé pour évaluer le risque de FA à un an (8). On peut donc raisonnablement estimer qu'une prédiction réalisée uniquement à partir de critères cliniques dans des groupes à risque peut donner au maximum une prédiction de 75% d'exactitude.

La base de données ECG du *Prediction Challenge 2001* (atrial fibrillation prediction data- une FA). La durée de chaque enregistrement est de 30 minutes. Pour les patients

Figure 2:

Le diagnostic de la FA grâce à la détection permet d'éviter les AVC grâce à un traitement anticoagulant préventif.

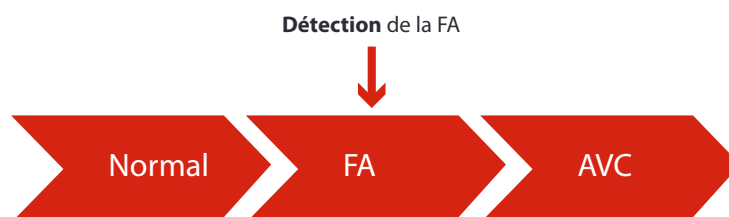


Figure 3:

L'identification permet de mettre en œuvre des mesures de prévention de la FA.



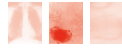
Figure 4:

La prévision du début des crises de FA pourrait permettre d'éviter la survenue des épisodes de FA.



base, AFPDB) est le jeu de données le plus utilisé pour la prédiction de l'apparition de la FA (9). Elle est composée de 200 enregistrements d'ECG de 100 patients, à raison de 2 enregistrements par patient (en tout seulement 53 enregistrements présentent

en FA, un enregistrement précède une FA et l'autre est distant de tout signe de FA. Pour les sujets sains, les deux enregistrements correspondent à un rythme sinusal normal. La première partie du défi consistait à identifier quels patients allaient développer de la



FA à partir des tracés en rythme sinusal et la deuxième partie consistait à trouver quel enregistrement de chaque paire précédait immédiatement un épisode de FA. L'AFPDB est donc un petit échantillon comprenant des ECG sélectionnés et il existe statistiquement peu de chance que cet échantillon soit représentatif de la vaste population des patients souffrant de FA. Depuis lors, plusieurs équipes ont utilisé l'AFPDB pour prédire la survenue des épisodes de FA mais, malheureusement, ceux-ci ne sont pas reproductibles (10).

Attia et al. ont utilisé un réseau de neurones profond (*deep learning*, DL) pour identifier une signature de FA chez les patients atteints de FA paroxystique alors que ceux-ci étaient encore en rythme sinusal normal. La fenêtre d'intérêt a débuté 31 jours avant le premier ECG enregistré en FA. L'AUC de leur modèle était de 87% avec une sensibilité et une spécificité de 79% (3). Rhagunath et al. ont utilisé 1,6 million de tracés ECG 12 dériviés au repos provenant de 430.000 patients et recueillis entre 1984 et 2019. Ils ont programmé des réseaux neuronaux profonds pour prédire l'apparition d'une FA dans un délai d'un an chez les patients sans antécédents de FA. Ils ont obtenu une AUC de 85% pour la prédiction de l'apparition d'une FA dans l'année suivant la réalisation de l'ECG (11). Baek et al. ont développé leur réseau neuronal profond, à partir d'un ECG 12 dériviés en rythme sinusal, pour l'identification des patients présentant de la FA paroxystique. Leur algorithme a montré une AUC de 79% (12).

La prédiction-prévision (Figure 4)

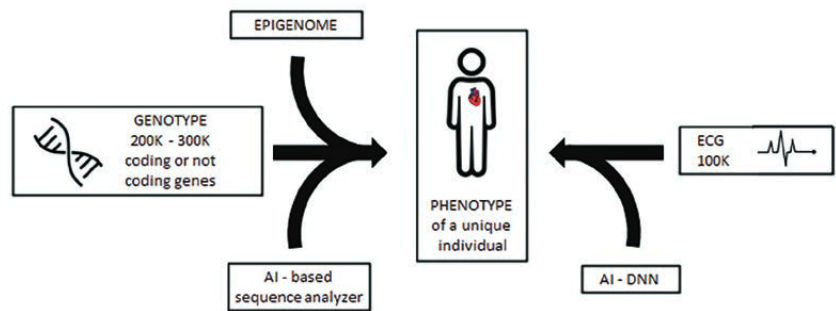
Il s'agit de la deuxième tâche de l'*AF prediction challenge*, la plus ardue pour une IA (13). **Plus la fenêtre de prévision d'un évènement qu'on fixe est petite et plus la tâche de prévision est difficile:** il existe 100% de certitude qu'il va pleuvoir un jour, mais donner l'heure exacte où les premières gouttes vont tomber est beaucoup moins évident. Les résultats successifs obtenus

par différentes équipes utilisant les données de l'AFPDB ont progressé de 79% d'exactitude (14) à près de 100% (15). Singh et al. ont posé l'hypothèse qu'un modèle d'apprentissage profond pouvait identifier les patients à risque de FA dans les deux

afin de prévoir le début des épisodes de FA en utilisant une base de données de 140 épisodes de FA paroxystique. Basé uniquement sur les variations des intervalles RR, il a montré une AUC de 74% 30 intervalles RR avant la crise de FA (16).

Figure 5:

Identification d'un individu par deux moyens complémentaires utilisant l'intelligence artificielle: à gauche à l'aide d'un séquenceur basé sur l'apprentissage profond et à droite à l'aide d'un réseau de neurones profonds (DNN) basé sur un ECG.



Le code génétique contient l'information qui permet de «fabriquer» des individus et il est propre à chaque personne. D'autre part, on peut reconnaître individuellement chaque individu par son ECG (qui n'est finalement qu'une autre sorte de code contenant une information unique), ainsi qu'un nombre croissant d'études le mettent en évidence. Par exemple, on sait maintenant quels gènes sont responsables de la cardiomyopathie hypertrophique, mais cela demande des analyses génétiques poussées qu'on ne peut pratiquer sur toute une population pour le dépistage. En revanche, une IA peut diagnostiquer une cardiomyopathie hypertrophique à partir d'un simple ECG. Or réaliser un ECG pour le dépistage est plus aisé que de pratiquer une analyse génétique. D'une manière intéressante, il en est de même pour la FA, mais la différence essentielle réside dans le nombre de gènes impliqués (très nombreux pour la FA et quelques-uns seulement pour la cardiomyopathie hypertrophique).

Autrement dit, l'ECG est propre à chaque individu et à nul autre. L'IA agit alors comme un microscope permettant de tirer des informations à partir de l'ECG, informations que le meilleur cardiologue au monde ne peut voir. On a donc les équations: un génome = un individu = un ECG.

Finalement, l'IA permettrait de redonner ses lettres de noblesse à une vieille technique injustement dévalorisée, comme l'ECG.

semaines suivant un Holter de 24 heures en rythme sinusal. Leur modèle a pu discriminer une future FA avec une AUC à 79,4%. **Nous avons programmé un modèle de DL**

Le **tableau 2** résume les résultats qu'il est possible d'obtenir pour les différents types de prédictions à partir des techniques statistiques usuelles ou à partir des techniques d'IA.

Tableau 2:

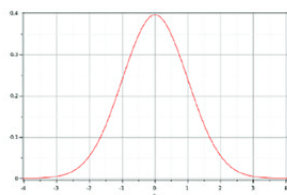
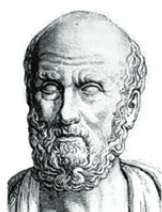
Approximations des performances obtenues par l'utilisation des statistiques classiques utilisées par les humains en comparaison avec celles obtenues par l'IA pour les trois différentes prédictions. Notez que la note attribuée à l'humain pour la détection est nécessairement de 100% puisque c'est celui-ci qui fixe la valeur de référence (la *ground truth*).

	Détection	Identification	Prévision
Humain	100%	70-75% (6) (8)	0%
IA	99%	85% (3)	74% (16)

Figure 6:

Évolution de la médecine: de l'empirisme à une médecine de précision individualisée.

EMPIRISME	Evidence Based Medicine	Médecine prédictive
	XX ^e siècle	XXI ^e siècle
Tradition Intuition	Statistiques Groupes de patients	Génétique Médecine de précision Intelligence artificielle



L'objectif: une médecine personnalisée s'appuyant sur l'IA et, idéalement, des techniques simples

Au-delà du cas de la FA, le vrai challenge de l'IA en médecine est de faciliter la mise en place d'une médecine individuelle. Il est clair qu'utiliser les algorithmes – en général des scores cliniques – pour orienter la prescription est un progrès évident et indiscutable, mais cela reste une «médecine de groupe». Globalement, il existe un progrès dans les soins apportés aux patients par le fait que l'on soigne bien ceux-ci en moyenne (celle de la courbe de Gauss), mais être moyen, c'est aussi être médiocre: on évite de mauvaises prises en charge, mais on se prive des meilleures. C'est dommage.

Le vrai succès de l'IA sera d'adapter chaque traitement à chaque patient en s'appuyant sur des techniques simples, comme l'ECG, plutôt que sur de coûteuses options technologiques.

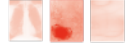
Bien qu'elle ait été utilisée en médecine dès ses débuts et qu'elle ait déjà connu plusieurs «hivers» et «printemps», il faudra encore pas mal de temps à l'IA avant qu'elle ne trouve sa juste place.

FA et génétique

La prise de conscience du rôle important de la génétique dans le développement de la FA a conduit à caractériser son architecture génétique, notamment via des études d'association pangénomique, les GWAS (*Genome-Wide Association Studies*). Environ 15% de patients développent une FA à un jeune âge, en l'absence d'autres facteurs de risque reconnus. En 2003, le premier gène de la FA (KCNQ1), codant pour le canal potassique cardiaque, a été identifié (17). L'identification de KCNQ1 comme responsable de la FA a conduit au dépistage d'autres canaux ioniques potassiques et cardiaques comme gènes candidats. Plus de 100 loci du génome sont actuellement connus pour être associés à la FA (18). Néanmoins, dans la population générale, les mutations de la FA ayant un effet important sont très rares. La transposition du risque génétique dans la pratique clinique reste donc un important défi et n'est peut-être pas le meilleur choix pour réaliser une médecine de précision. Les avancées médicales permettent d'espérer une médecine plus individualisée par l'utilisation de la génétique et de l'IA.

Médecine de précision et IA

On utilise actuellement l'IA pour exploiter les banques de données génétiques des individus et c'est dans ce cadre restreint qu'elle est utilisée pour réaliser de la médecine de précision. Cependant, un ECG 12 dérivations peut distinguer chaque individu, d'une manière aussi fiable qu'une empreinte digitale ou une reconnaissance faciale (19). En cela, l'IA est semblable à une signature génétique (**Figure 5, avec explications**). Elle permet ainsi la réalisation d'une médecine prédictive individuelle (**Figure 6**). Il n'y a plus qu'un pas à franchir pour l'utiliser pour l'intégrer dans la médecine de précision. Autrement dit, **l'utilisation des analyses électrocardiographiques par les techniques d'IA pourrait permettre une médecine de précision basée sur l'ECG au même titre qu'en étant basées sur le génome**.



Conclusions

L'apprentissage automatique est devenu le gold standard pour la prédiction de la FA. Trois types de prédiction correspondent à trois tâches différentes: premièrement, le diagnostic; deuxièmement, l'identification des patients encore en rythme sinusal et qui développeront une FA plus tard; et troisièmement, la prédiction du début des crises de FA (prévision). L'IA devrait nous permettre de pratiquer une médecine prédictive de précision plus aisée et moins coûteuse.

Références

1. Leopold JA, Loscalzo J. The Emerging Role of Precision Medicine in Cardiovascular Disease. *Circ Res* 2018;122:1302. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.117.310782>.
2. Jen MY, Shahrokhi M, Varacallo M. Predictive Medicine. *StatPearls* 2022.
3. Attia ZI, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Asirvatham SJ, Deshmukh AJ, Gersh BJ, et al. An artificial intelligence-enabled ECG algorithm for the identification of patients with atrial fibrillation during sinus rhythm: a retrospective analysis of outcome prediction. *Lancet* 2019;394:861-7. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31721-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31721-0).
4. Perez M V., Mahaffey KW, Hedlin H, Rumsfeld JS, Garcia A, Ferris T, et al. Large-Scale Assessment of a Smartwatch to Identify Atrial Fibrillation. *N Engl J Med* 2019;381:1909-17. <https://doi.org/10.1056/nejmoa1901183>.
5. Kalarus Z, Mairesse GH, Sokal A, Boriani G, Tredniawa B, Casado-Arroyo R, et al. Searching for atrial fibrillation: looking harder, looking longer, and in increasingly sophisticated ways. An EHRA position paper. *EP Eur* 2023;25:185-98. <https://doi.org/10.1093/EURPACE/EUAC144>.
6. Christophersen IE, Yin X, Larson MG, Lubitz SA, Magnani JW, McManus DD, et al. A comparison of the CHARGE-AF and the CHA2DS2-VASc risk scores for prediction of atrial fibrillation in the Framingham Heart Study. *Am Heart J* 2016;178:45-54. <https://doi.org/10.1016/J.AHJ.2016.05.004>.
7. Alonso A, Krijthe BP, Aspelund T, Stepan KA, Pencina MJ, Moser CB, et al. Simple risk model predicts incidence of atrial fibrillation in a racially and geographically diverse population: the CHARGE-AF consortium. *J Am Heart Assoc* 2013;2. <https://doi.org/10.1161/JAHA.112.000102>.
8. Li Y-G, Pastori D, Farcomeni A, Yang P-S, Jang E, Joung B, et al. A Simple Clinical Risk Score (C2HEST) for Predicting Incident Atrial Fibrillation in Asian Subjects. *Chest* 2019;155:510-8. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2018.09.011>.
9. Goldberger Ary L., Amaral Luis A. N., Glass Leon, Hausdorff Jeffrey M., Ivanov Plamen Ch., Mark Roger G., et al. PhysioBank, PhysioToolkit, and PhysioNet. *Circulation* 2000;101:e215-e220. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.23.e215>.
10. Gilon C, Grégoire J-M, Hellinckx J, Cartier S, Bersini H. Reproducibility of machine learning models for paroxysmal atrial fibrillation onset forecast. *Arch Cardiovasc Dis Suppl* 2023;15:172-3. <https://doi.org/10.1016/J.ACVDSP.2022.10.327>.
11. Raghunath S, Pfeifer JM, Ulloa-Cerna AE, Nemani A, Carbonati T, Jing L, et al. Deep Neural Networks Can Predict New-Onset Atrial Fibrillation from the 12-Lead ECG and Help Identify Those at Risk of Atrial Fibrillation-Related Stroke. *Circulation* 2021;128:77-86. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047829>.
12. Baek YS, Lee SC, Choi W, Kim DH. A new deep learning algorithm of 12-lead electrocardiogram for identifying atrial fibrillation during sinus rhythm. *Circ Rep* 2021;11. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92172-5>.
13. Singh JP, Fontanarava J, de Massé G, Carbonati T, Li J, Henry C, et al. Short-term prediction of atrial fibrillation from ambulatory monitoring ECG using a deep neural network. *Eur Hear J - Digit Heal* 2022;3:208-17. <https://doi.org/10.1093/EHJDH/ZTAC014>.
14. Zong W, Makkamala R, Mark RG. A methodology for predicting paroxysmal atrial fibrillation based on ECG arrhythmia feature analysis. *Comput Cardiol* 2001:125-8. <https://doi.org/10.1109/cic.2001.977607>.
15. Ebrahizadeh E, Kalantari M, Joulani M, Shahraki RS, Fayaz F, Ahmadi F. Prediction of paroxysmal (Atrial) (Fibrillation): (A) machine learning based approach using combined feature vector and mixture of expert classification on (HRV) signal. *Comput Methods Programs Biomed* 2018;165:53-67. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2018.07.014>.
16. Gilon C, Grégoire JM, Bersini H. Forecast of paroxysmal atrial fibrillation using a deep neural network | IEEE WCCI 2020. *IEEE WCCI 2020*. <https://2020.wcci-virtual.org/presentation/poster/forecast-paroxysmal-atrial-fibrillation-using-deep-neural-network> [accessed October 4, 2020].
17. Chen YH, Xu SJ, Bendahhou S, Wang XL, Wang Y, Xu WY, et al. KCNQ1 gain-of-function mutation in familial atrial fibrillation. *Science* 2003;299:251-4. <https://doi.org/10.1126/SCIENCE.1077771>.
18. Khara A V, Chaffin M, Aragam KG, Haas ME, Roselli C, Choi SH, et al. Genome-wide polygenic scores for common diseases identify individuals with risk equivalent to monogenic mutations. *Nat Genet* 2018;50:1219-24. <https://doi.org/10.1038/s41588-018-0183-z>.
19. Attia ZI, Friedman PA, Noseworthy PA, Lopez-Jimenez F, Ladewig DJ, Satam G, et al. Age and Sex Estimation Using Artificial Intelligence From Standard 12-Lead ECGs. *Circ Arrhythmia Electrophysiol* 2019;12. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.119.007284>.

Retrouvez-nous aussi sur internet

www.vcp-bhl.be

