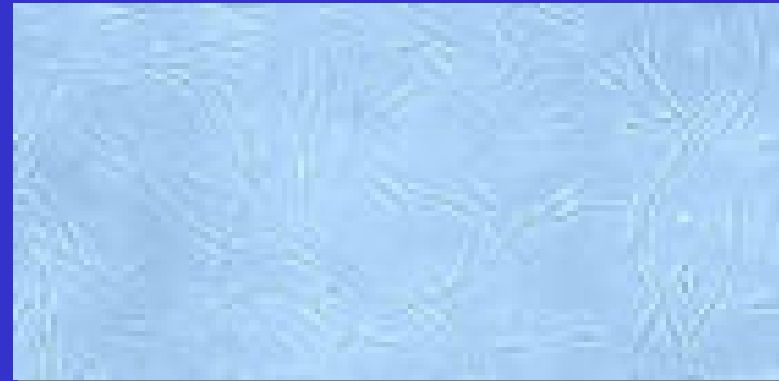
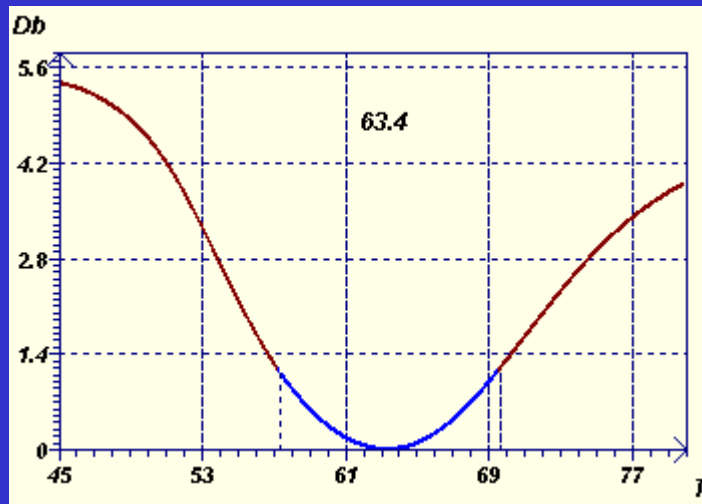


Analyse spectrale avec le Spectre Elliptique Inverse : Principe, intérêt, exemple des périodicités de la vitesse de prolifération de fibroblastes humains transformés (cellules HGK1)

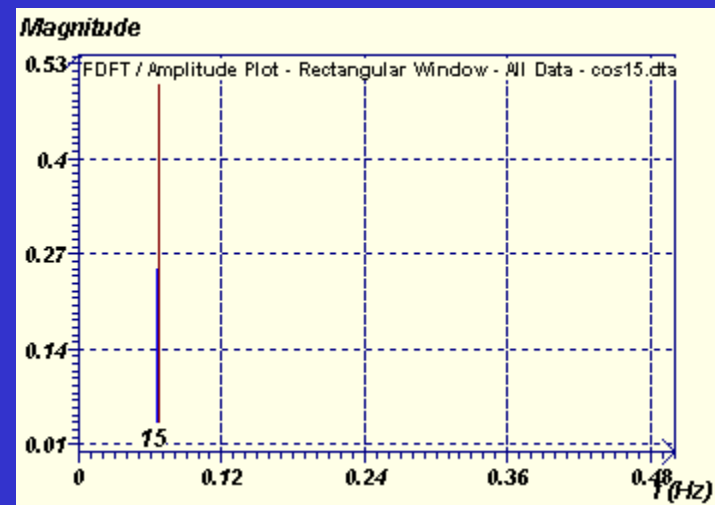
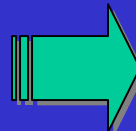
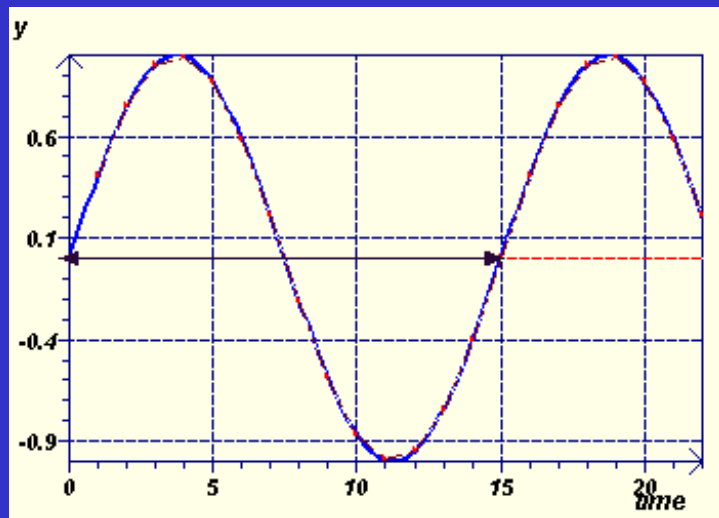


Laurent Gouthière, Claire Wolfrom et Jean Deschatrette

Laboratoire de Biostatistiques Appliquées et d'Informatique BioMédicale, F-37320 Esvres et INSERM U347 Hôpital du Kremlin Bicêtre, F-94276 Bicêtre.

Principe comparé d'analyse spectrale

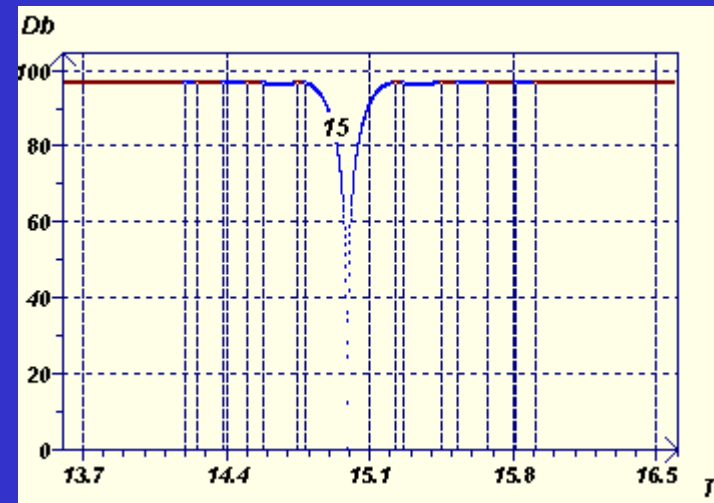
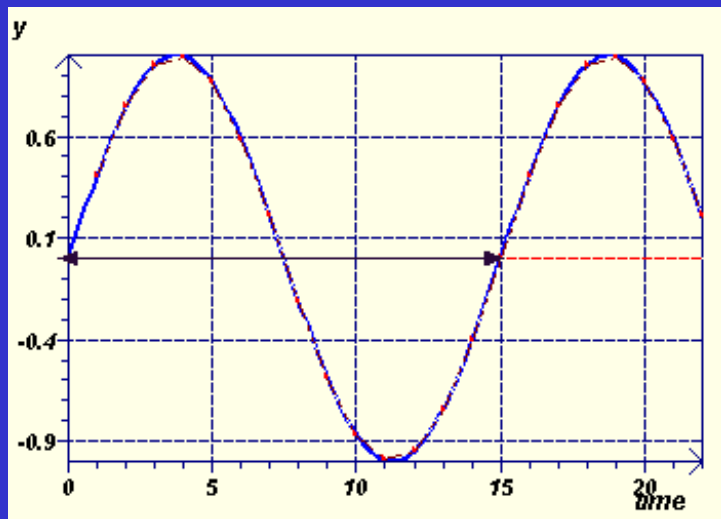
L'analyse spectrale classique permet la transformation du domaine Temps (x, y) en domaine Fréquence (F ou T, A ou Ø)



Suivant la nature de la fonction de transformation, on aboutit à des méthodes plus ou moins fiables dans la détermination des périodes.




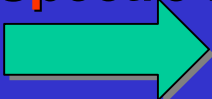
Spectre Elliptique Inverse

De même le Spectre Elliptique effectue cette transformation mais par contre on considère les pics inverses de période.



La détermination de la période est extrêmement fiable. On peut aussi donner un intervalle de confiance à une probabilité ($p = 1 - \alpha$) sur la période (ce qui n'existe pas dans les autres méthodes spectrales)

Classification des méthodes d'analyses spectrales

- Méthodes dérivées de l'analyse de Fourier (Jenkins et Watts, FFT, etc.)  données équi-réparties.
- Méthodes dérivées de la régression et de l'analyse de Fourier (Lomb et Scargle)  données non équi-réparties.
- Méthodes dérivées de l'analyse probabiliste (Chi2, Concordances)  données équi-réparties.
- Méthodes dérivées de la régression et des statistiques (**Spectre Elliptique Inverse**, Spectre du « Percent Rhythm »)  données non équi-reparties.

Principe du Spectre Elliptique Inverse

- Repose sur les propriétés statistiques des coefficients de régression de la fonction :

$$Y(T) = x \cos(2\pi i t / T) + y \sin(2\pi i t / T) + c$$

- Sur la non validité du test d'hypothèse nulle $H_0 (x = 0, y = 0)$ ou encore (x, y) suit une distribution bidimensionnelle Normale.
- Sur les variations de la surface d'une ellipse de centre (x, y)

Expression algébrique et valeur spectrale

H0 rejetée  (équivalent à)

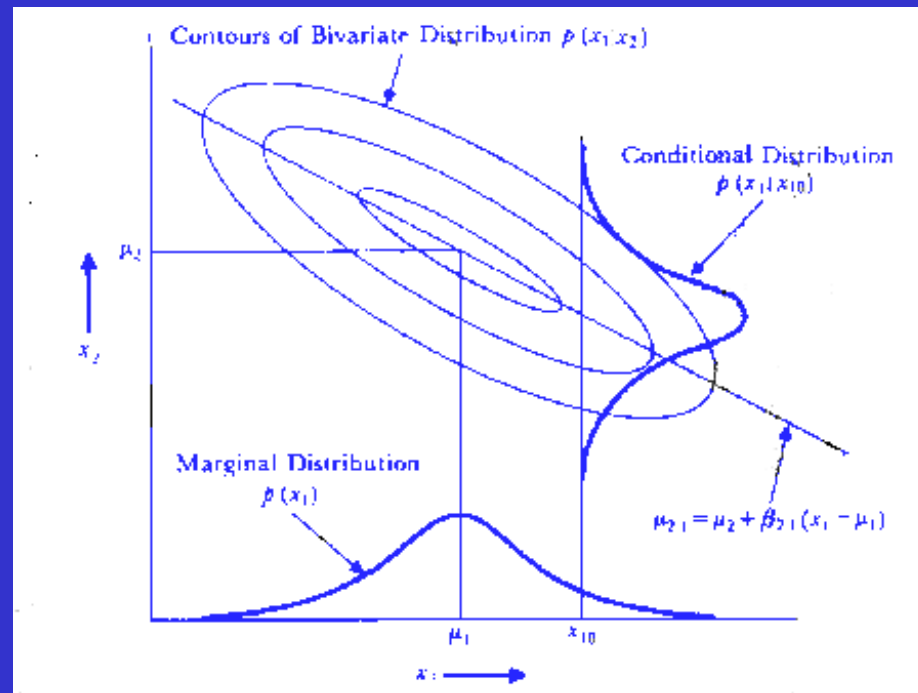
$$\frac{(x - \mu_x)^2}{A_x} + \frac{(y - \mu_y)^2}{B_y} - \frac{2C_{xy}(x - \mu_x)(y - \mu_y)}{A_x B_y} \leq 2C_{xy} D_n F_{n,P}$$

La partie gauche de l'inéquation donne l'intervalle de confiance sur une période T à une probabilité p.

La valeur du spectre pour une valeur de temps T est :

$$\text{Power (T) db} = 20 \log \left(\frac{\| a_{xy} b_{xy} \|}{\text{Max}(\| a_{xy} b_{xy} \|)} \right)$$

Interprétation géométrique du test



(H0 rejetée) \Leftrightarrow Les coefficients de la population μ_x, μ_y doivent suivre une distribution bidimensionnelle Normale décrivant une Ellipse.

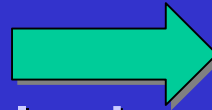
Intérêt de cette analyse spectrale

- **Une grande fiabilité (régularité dans la justesse de détermination)**
- **Une analyse adaptée dans le cadre des rythmes circadiens, infradiens et au delà : « Best Cosinor fit »**
- **Une bonne précision (intervalle de confiance sur la période)**

Exemple des périodicités de la vitesse de prolifération des fibroblastes transformés

Cadre expérimental :

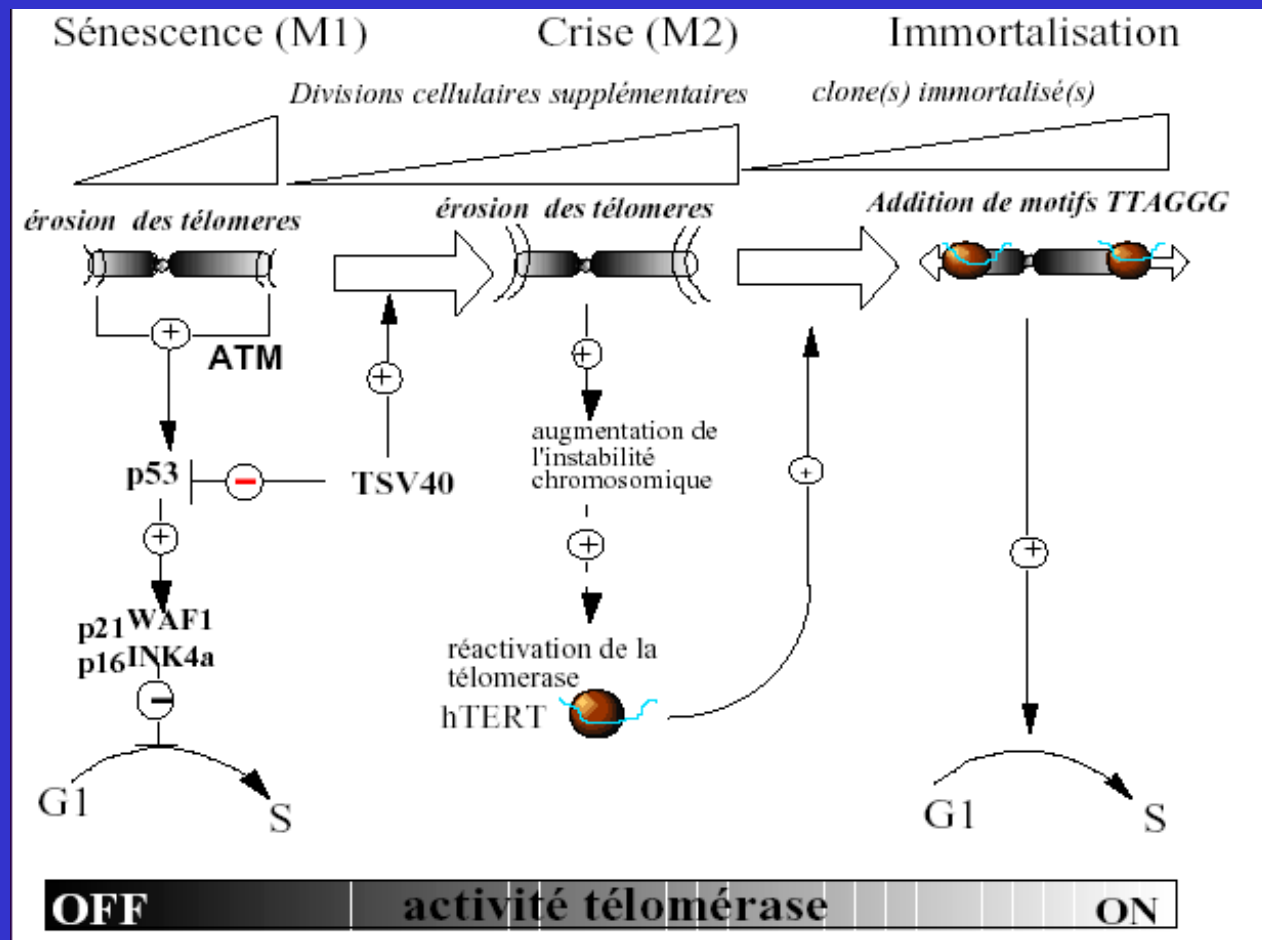
- Fibroblaste humain en culture (cellules du Derme)
- Cellules modifiées par un gène viral qui prolonge la durée de vie de la lignée (Gène TSV40)



Intérêt de l'expérimentation :

- Étude du vieillissement cellulaire.
- Détermination de nombreux paramètres comme vitesse de prolifération, modifications structurales des télomères.
- Comparaison du processus avec celui des lignées immortelles.

Hypothèse d'activation de la télomérase dans les fibroblastes transformés par SV40



Selon Pommier JP et al., Laboratoire de Radiobiologie et Oncologie, CEA, 1999

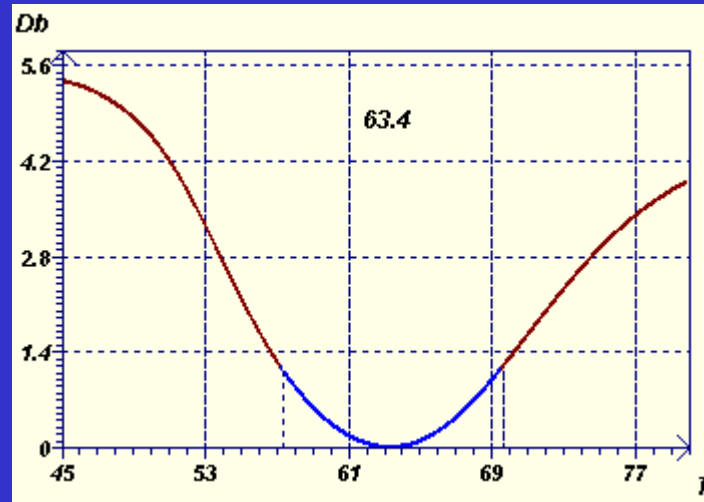
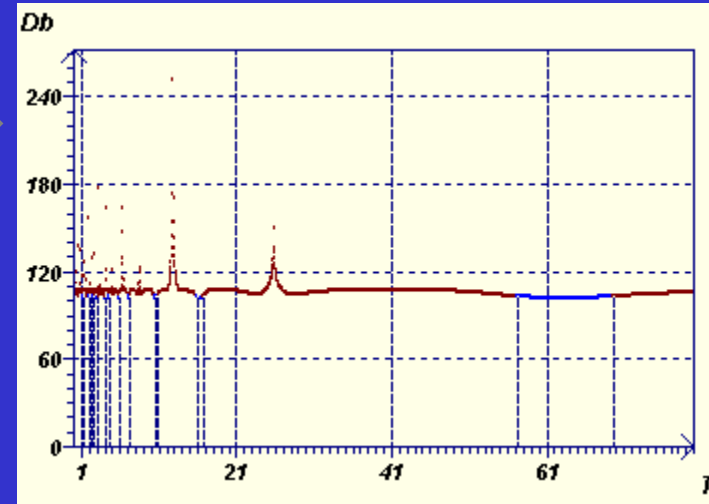
Copyright (c) 2004, Lab. de Biostatistiques Appliquées et INSERM U347

Analyse spectrale avec le SEI

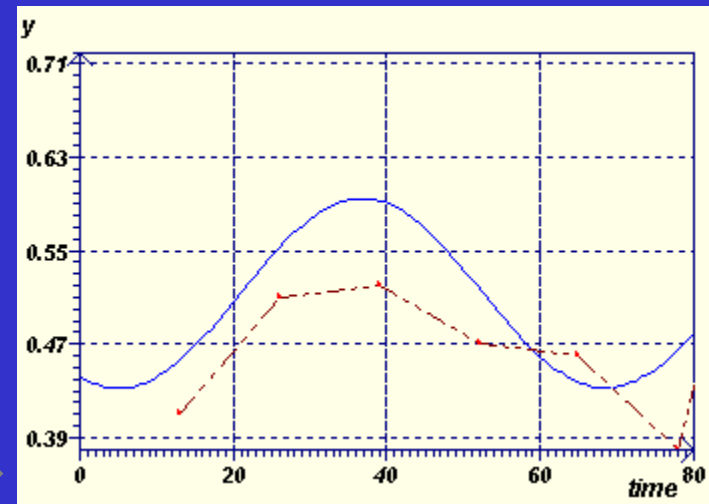
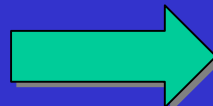
- Détermination de la période « fondamentale »
- Soustraction du signal de période fondamentale.
- Recherche de la période suivante d'ordre 1
- Etc.

Période « fondamentale » et modèle associé

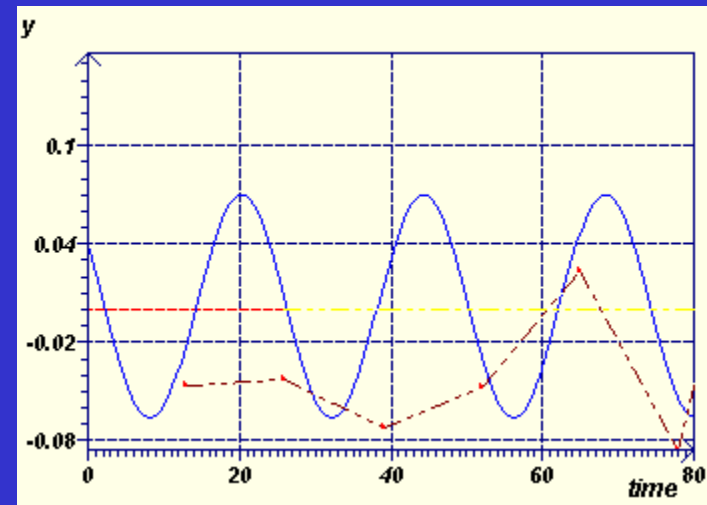
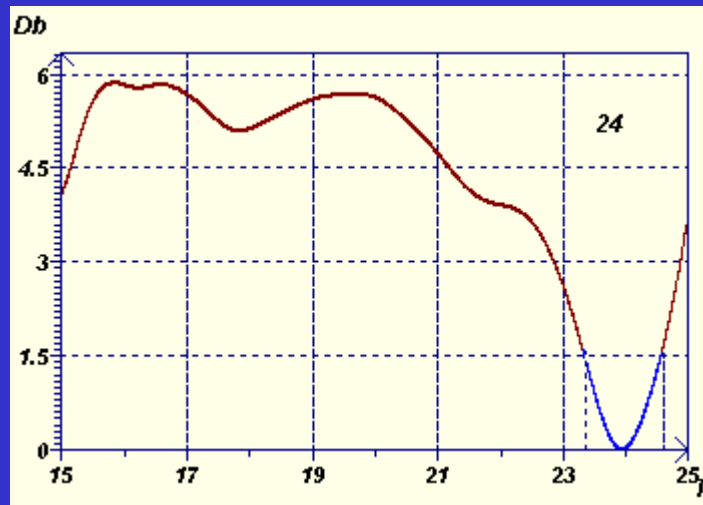
Recherche de périodicités de 0 à 80 jours.



Période d'ordre 1 et modèle associé.



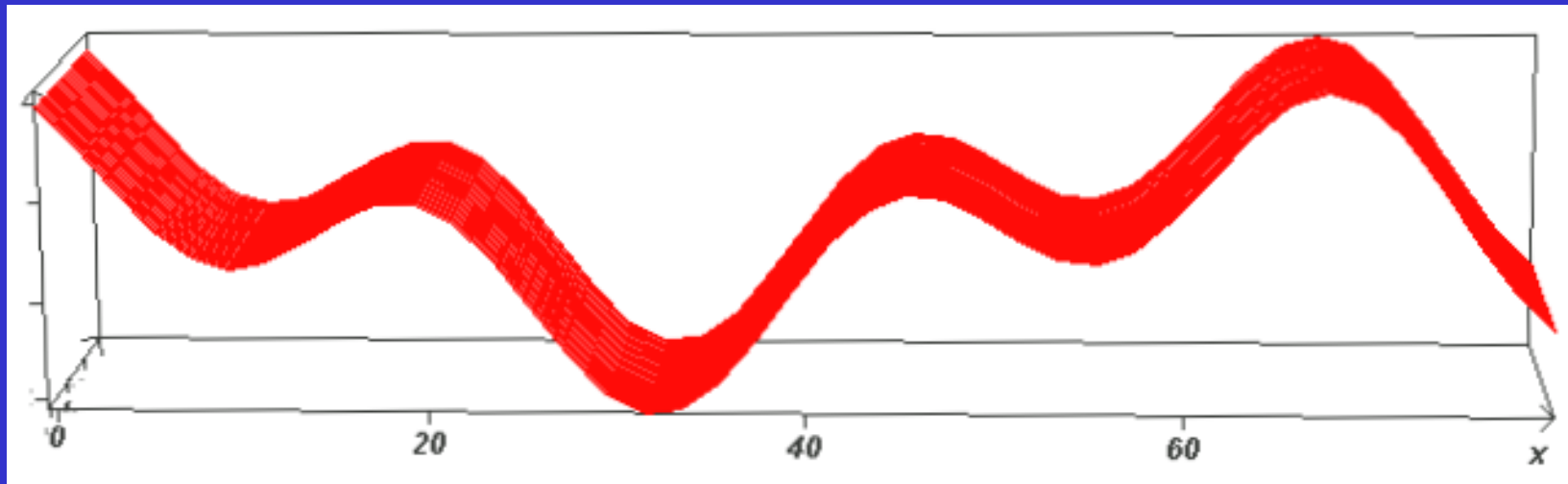
Période d'ordre 1



- Soustraction du signal total du signal de période 63,4 jours
- Recherche de la période d'ordre 1 par le SEI
- Construction du modèle de période 24 jours

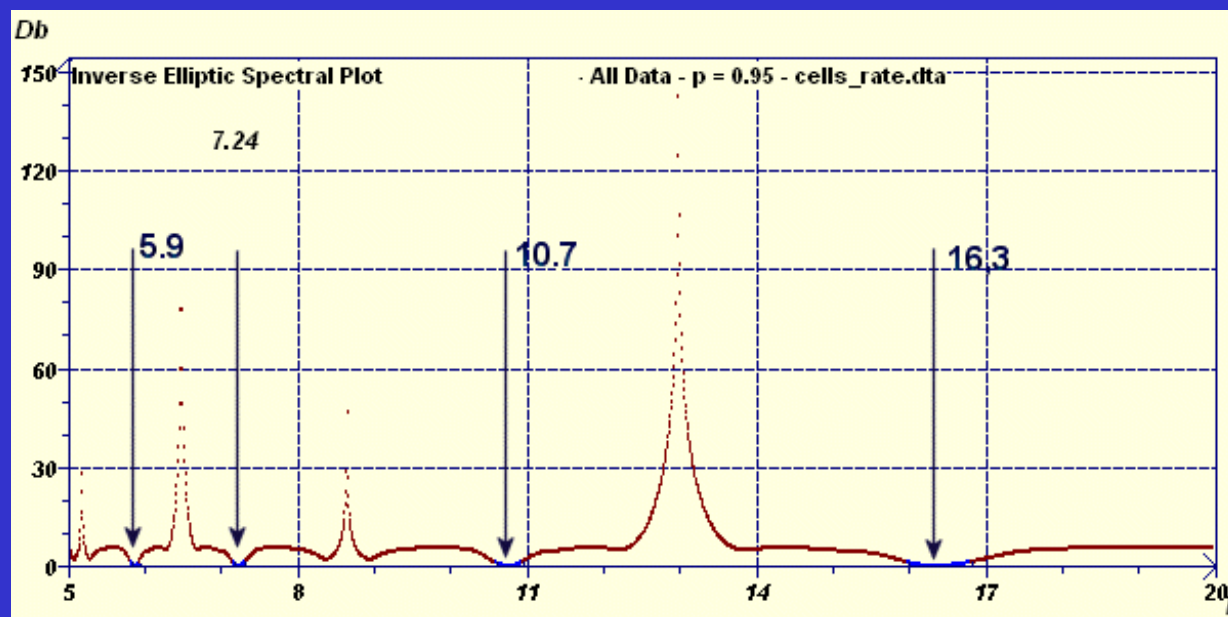
Proposition d'un modèle à deux périodes de la vitesse de prolifération

$$y(t) \text{ jours} = 0.08\text{Cos}((2\text{Pi } t/63.4)-3.64)+0.51 + 0.07\text{Cos}((2\text{Pi } t/24)-5.3)$$



- Hypothèse d'un rythme de base de 60 jours (soit deux mois ou 2 x 30 jours)
- Analogie possible avec le rythme des cellules sanguines.

Autres périodes de pics de DNA



- Le spectre complet entre 5 et 20 jours donne un aperçu des valeurs d'autres périodes complémentaires.

Conclusion

- **Analyse Spectrale permettant le «Best Cosinor fit »**
- **Grande fiabilité, grande résolution, intervalle de confiance sur la période.**
- **Analyse adaptée dans le cadre de l'étude des rythmes circadiens, infradiens et au delà.**
- **Analyse qui permet une modélisation réaliste.**

Références

- Box GEP, Jenkins G. (1976), Time Series Analysis: Forecasting and Control, Holden-Day.
- Gouthière L., Mauvieux B. (2003), Étapes essentielles dans l'analyse des rythmes : Qualité des données expérimentales, Recherche de périodes par analyses spectrales de principes divers, Modélisation, Quelques aspects sur la Chronobiologie, Presses Universitaires de Saint Etienne, Université de Saint Etienne 2004.
- Mauvieux B., Gouthière L., Sesboüe B. et Davenne D. (2003), Etudes Comparées Des Rythmes Circadiens De La Température et Reflet Actimétrique Du Sommeil De Sportifs Et Sédentaires En Poste Régulier De Nuit, Canadian Journal of Applied Physiology, 28(6): 831-887.
- Nelson W., Tong YL, Lee JK, Halberg F. (1979), Methods for cosinor-rhythmometry, Chronobiologia 1979;6:305-323.
- Wolfrom C., Raunaud N., Papathanassiou S., Conti M., Kadhom N., Levi F., Hecquet B., Gautier M., Deschatrette J. (1994), Periodic fluctuations in proliferative capacity of SV40 transformed human fibroblasts with prolonged lifespan. Cell Biol Toxicol 1994; 10:247-254.