

Connectivité Structurale par Graphes : Application à la Sclérose en Plaques

Gabriel KOCEVAR¹, Claudio STAMILE¹, Salem HANNOUN¹,
François COTTON^{1,2}, Françoise DURAND-DUBIEF^{1,3}, David ROUSSEAU¹, Dominique SAPPEY-MARINIER^{1,4}

¹CREATIS ; CNRS UMR5220 ; Inserm U1044 ; INSA-Lyon ; Université Lyon 1
7 Avenue Jean Capelle, 69621 Villeurbanne Cedex, France

²Service de Radiologie, Centre Hospitalier Lyon-Sud
Chemin du Grand Revoyet, 69495 Pierre-Bénite, France

³Service de Neurologie A, Hôpital Neurologique de Lyon
59 Boulevard Pinel, 69677 Bron, France

⁴CERMEP - Imagerie du Vivant
59 Boulevard Pinel, 69677 Bron, France

{stamile,kocevar,hannoun,rousseau}@creatis.insa-lyon.fr,
{françoise.durand-dubief,françois.cotton}@chu-lyon.fr,
dominique.sappey-marinier@univ-lyon1.fr

Résumé – L’analyse en réseaux complexes permet de décrire les données simplement au travers d’une représentation géométrique. Nous avons appliqué ce type d’analyse à des données d’IRM de tenseur de diffusion acquises chez des patients atteints d’une sclérose en plaques dans le but de caractériser les modifications pathologiques. Une altération globale du réseau (densité réduite), proportionnelle à la sévérité de la pathologie a été mise en évidence. Le calcul de différentes métriques globales telles que l’assortativité, la transitivité et l’efficacité globale a montré des différences significatives entre les différentes formes cliniques de la maladie, mettant en évidence l’utilité d’une telle méthode dans l’étude des pathologies neurologiques.

Abstract – Complex network analysis allows to describe data through a graphical representation. We applied such technique to diffusion tensor imaging data acquired in multiple sclerosis patients in order to characterize pathological network changes. A global alteration (decreased density) was found and correlated to the severity of the pathology. Other network metrics such as assortativity, transitivity, and global efficiency were estimated and found to be significantly different between the three clinical forms of the disease. This preliminary study showed the potential of such method in neurological diseases investigation.

1 Introduction

Grâce à une représentation géométrique, l’analyse en réseaux complexes (ou graphes) permet de décrire plus simplement des données [1] d’une grande complexité. Récemment appliquées à l’étude de comportements sociaux et de mouvements démographiques, ces méthodes permettent une description systématique et précise [2].

Leur application en neurosciences a ouvert des nouvelles perspectives dans l’étude de la connectivité cérébrale fonctionnelle (données d’IRM fonctionnelle de stimulation ou de repos) permettant de quantifier le réseau cérébral au travers de métriques simples [3]. Dans une telle description du réseau cérébral, les noeuds du réseau sont obtenus soit à partir d’une cartographie des régions corticales activées lors de l’exécution d’une tâche ou au repos, soit à partir d’une segmentation anatomique de l’ensemble des régions de la substance grise (corti-

cale et sous-corticale). Les connections reliant ces noeuds sont estimées à partir des corrélations temporelles inter-noeuds. Ce type de méthodes a été exploité pour l’étude des altérations du réseau neuronal engendrées par différentes pathologies [4, 5].

Plus récemment, ces méthodes ont été appliquées à des données d’imagerie de tenseur de diffusion permettant de décrire le réseau structurel cérébral. Dans un tel réseau, les noeuds sont le plus souvent définis à partir d’une segmentation anatomique de l’ensemble des régions corticales, alors que les connections inter-noeuds sont extraites à partir des faisceaux de fibres reconstruits par tractographie. Cette approche permet de caractériser avec une grande sensibilité les altérations de connectivité engendrées par différentes pathologies neurologiques localisées [6] ou diffuses [7].

Dans cette étude, nous proposons d’étudier la connectivité

cérébrale structurelle de patients présentant différentes formes cliniques de sclérose en plaques (SEP). Cette maladie étant caractérisée par des mécanismes pathologiques localisés, comme l'apparition de lésions inflammatoires dans la substance blanche, et/ou diffus, engendrés par un phénomène de dégénérescence, cette nouvelle approche constitue un outil prometteur pour la caractérisation des altérations pathologiques.

2 Matériel et Méthodes

2.1 Patients

Soixante quatre patients atteints de SEP (24 rémittents (RR), 24 secondairement progressifs (SP) et 17 progressifs d'emblée (PP), âge (moyenne \pm sd) : 39, 2 \pm 6, 9 ans) et 26 sujets contrôles (SC), (âge : 36, 2 \pm 9, 8 ans), ont été recrutés dans cette étude. Le comité de protection des personnes (CPP sud-est IV) et l'ANSM ont approuvé cette étude. L'accord consenti de chaque sujet a été recueilli avant leur inclusion dans l'étude.

2.2 Acquisition IRM

Les Patients et les sujets contrôles ont été examinés sur l'IRM 1,5T Siemens Sonata (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) du CERMEP-Imagerie du Vivant utilisant une antenne tête à 8 canaux. Le protocole consistait en une séquence 3D T1, acquise dans le plan AC-PC (1x1x1 mm ; TE/TR= 4/2000 ms), et en une séquence DTI 2D en écho de spin (2,5x2,5x2,5 mm ; TE/TR= 86/6900 ms ; 24 directions de diffusion ; $b = 1000s.mm^{-2}$).

2.3 Construction des graphes

Une reconstruction et une segmentation volumétrique des espaces corticaux et sous corticaux a été réalisée à l'aide du logiciel Freesurfer. La segmentation résultante a ensuite été utilisée dans un premier temps, pour séparer les voxels de l'image en cinq classes (Substance blanche (SB), substance grise (SG) corticale et sous corticale, fluide cérébro-spinal (CSF), et tissu pathologique), et dans un second temps, pour définir les noeuds des graphes.

Le pré-traitement des images de diffusion a consisté premièrement en une correction des effets des courants de Foucault par un recalage des images sur la première acquisition non pondérée en diffusion, et deuxièmement, en une extraction du cerveau à l'aide de la bibliothèque FSL [8]. Puis, les principales directions de diffusion ont été estimées dans chaque voxel à l'aide de l'algorithme de déconvolution sphérique implémenté dans MRtrix [9]. L'ordre maximal des harmoniques sphériques a été défini à $l = 4$, sachant que l doit être pair par définition et que $\frac{1}{2}(l + 1)(l + 2)$ doit être inférieur au nombre de direction de gradients utilisés (24). Enfin, un algorithme de tractographie probabiliste [10] a permis de générer 500000 fibres dans les voxels de la SB.

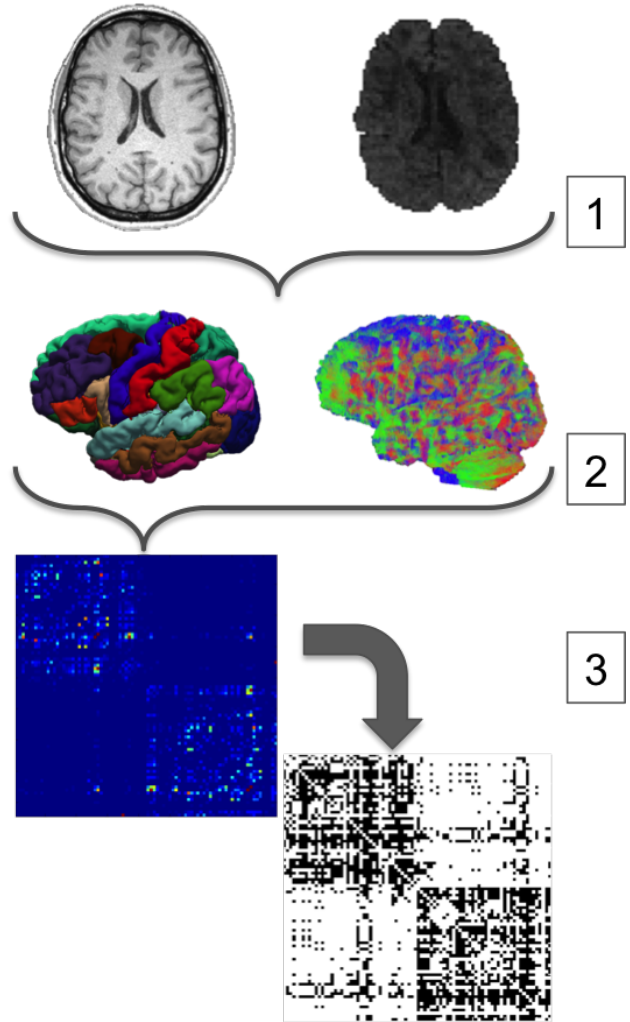


FIGURE 1 – Traitement des images avec la segmentation corticale à partir de la T1 et la tractographie à partir de la DTI (1) pour générer les matrices de connectivité (2) qui sont ensuite binarisées (3).

2.4 Analyse des graphes

Les matrices de connectivité ont été générées pour chaque sujet à partir de la combinaison des fibres obtenues par tractographie et de la segmentation corticale. Afin de réduire le risque de faux positifs, notamment engendré par la tractographie probabiliste, ces matrices ont été binarisées après application d'un seuil ne conservant que les 35% des connections les plus fortes. Soit $G = (V, E)$ un graphe non pondéré où V représente l'ensemble des n nœuds et E l'ensemble des l liens existants entre les nœuds. Le nombre ν des connections possibles dans G sera donc défini tel que

$$\nu = \frac{n^2 - n}{2}, \quad (1)$$

et la densité D du graphe, qui représente la fraction des connexions présentes sur les connexions possibles

$$D = \frac{l}{\nu} = \frac{2l}{n^2 - n}. \quad (2)$$

L'assortativité r , définie comme le coefficient de corrélation entre les degrés des deux noeuds à l'opposé d'un lien s'estime grâce à la relation suivante

$$r = \frac{l^{-1} \sum_{(i,j) \in E} k_i k_j - [l^{-1} \sum_{(i,j) \in E} \frac{1}{2}(k_i + k_j)]^2}{l^{-1} \sum_{(i,j) \in E} \frac{1}{2}(k_i^2 + k_j^2) - [l^{-1} \sum_{(i,j) \in E} \frac{1}{2}(k_i + k_j)]^2}, \quad (3)$$

où k_i et k_j représentent les degrés des noeuds i et j .

La transitivity T , rapport du nombre de triangle sur celui de triplets dans G a pour expression

$$T = \frac{\sum_{i \in V} 2t_i}{\sum_{i \in V} k_i(k_i - 1)}, \quad (4)$$

où t_i est le nombre de triangles autour du noeud i .

La longueur caractéristique L , qui est la moyenne des plus courts chemins dans le réseau a pour expression

$$L = \frac{1}{n} \sum_{i \in V} L_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in V} \frac{\sum_{j \in V, j \neq i} d_{ij}}{n - 1}, \quad (5)$$

avec d_{ij} le plus court chemin entre les noeuds i et j .

L'efficacité globale E_g , la moyenne des inverses des plus courts chemins dans le réseau a été calculée à l'aide de l'expression suivante

$$E_g = \frac{1}{n} \sum_{i \in V} E_i = \frac{1}{n} \sum_{i \in V} \frac{\sum_{j \in V, j \neq i} d_{ij}^{-1}}{n - 1}, \quad (6)$$

où E_i représente l'efficacité locale de chaque noeud i .

L'ensemble de ces métriques globales a été estimé à l'aide de "Brain Connectivity Toolbox" [11]. Un langage de calcul logique, "DLV system", a été utilisé pour calculer la solution exacte au problème de couverture minimum par sommet C [12].

La moyenne de chacune de ces métriques a été calculée pour chaque groupe de patients. Les effectifs des groupes de patients étant différents, un test non paramétrique de Wilcoxon-Mann-Whitney a été employé afin d'estimer la significativité des différences entre ces groupes.

3 Résultats

Différences entre les sujets contrôles et les patients

Lorsque l'on compare le groupe de l'ensemble des patients SEP aux sujets contrôles, toutes les mesures effectuées sont significativement différentes. On observe notamment une diminution de la densité et de l'efficacité globale chez les patients et une augmentation de l'assortativité, de la longueur caractéristique, de la couverture minimum par sommets, et de la transitivity. La table 1 présente le détail des valeurs moyennes des métriques observées dans les deux groupes étudiés.

TABLE 1 – Moyennes et écarts types des valeurs de la densité du graphe (D), l'assortativité (r), l'efficacité globale (E_g), la transitivity (T), la longueur caractéristique (L) et la couverture minimum par sommets (C), mesurés chez les sujets contrôles (SC) et l'ensemble des patients (SEP) (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

	SC	SEP
D	0.580 ± 0.061	0.544 ± 0.065*
r	-0.072 ± 0.063	-0.032 ± 0.044***
E_g	0.665 ± 0.003	0.663 ± 0.004***
T	0.606 ± 0.011	0.614 ± 0.015**
L	1.684 ± 0.011	1.697 ± 0.014***
C	69.000 ± 1.251	70.246 ± 1.335***

Différences entre le groupe contrôle et les groupes de patients

Chez les patients RR, comparés au SC, on observe une T et une L augmentée ainsi qu'une E_g diminuée. Chez les patients PP, comparés au SC, on observe une r augmentée et une E_g diminuée. Chez les patients SP, comparés au SC, on observe une r , une L , une C et une T augmentée ainsi qu'une D et une E_g diminuée. La figure 2 représente la densité dans les différentes formes cliniques de SEP. La table 2 présente le détail des valeurs des métriques observées dans les différents groupes de patients.

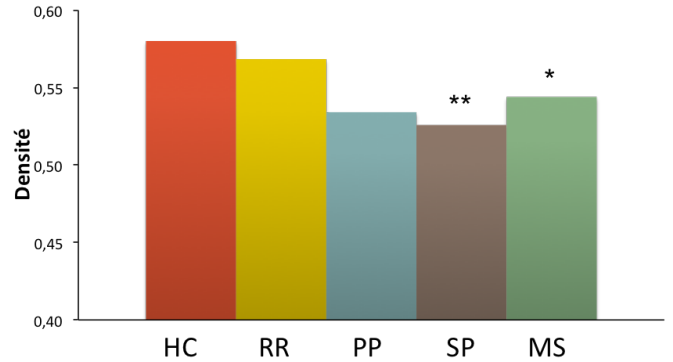


FIGURE 2 – Mesure de la densité des réseaux dans les différentes formes cliniques de SEP (RR, SP et PP) comparée à la mesure chez les sujets contrôles (SC) (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

4 Discussion

Cette étude a permis de mettre en évidence une altération globale de la connectivité cérébrale chez les patients SEP, montrant la sensibilité d'une telle méthode dans l'étude et la caractérisation des processus pathologiques. En effet, la densité et l'efficacité globale du réseau sont diminuées, alors que la tran-

TABLE 2 – Moyennes et écarts types des valeurs de la densité du graphe (D), l’assortativité (r), l’efficacité globale (E_g), la transivité (T), la longueur caractéristique (L) et la couverture minimum par sommets (C), mesurés chez les différents groupes de patients (rémittents (RR), progressifs d’emblée (PP) et secondairement progressifs (SP)) (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

	RR	PP	SP
D	0.568 ± 0.060	0.534 ± 0.082	$0.526 \pm 0.051^{**}$
r	-0.058 ± 0.028	$-0.017 \pm 0.058^{***}$	$-0.016 \pm 0.034^{***}$
E_g	$0.664 \pm 0.002^*$	$0.662 \pm 0.006^{**}$	$0.663 \pm 0.003^{***}$
T	$0.617 \pm 0.014^{**}$	0.601 ± 0.014	$0.615 \pm 0.015^*$
L	$1.695 \pm 0.013^{**}$	1.694 ± 0.017	$1.699 \pm 0.012^{***}$
C	$70.208 \pm 1.285^*$	69.823 ± 1.237	$70.583 \pm 1.412^{***}$

sitivité, l’associativité, la longueur caractéristique et la couverture minimum par sommet sont augmentées.

La diminution de la densité, uniquement observée dans le groupe des patients SP peut être le reflet de dommages irréversibles de la connectivité dans la substance blanche causée par des processus tels que la dégénérescence Wallerienne. Par opposition, la diminution de l’efficacité globale, observée dans tous les groupes de patients serait plutôt le reflet d’altérations réversibles causées par les phénomènes inflammatoires en relation avec les lésions de substance blanche.

L’assortativité étant définie comme la capacité d’un noeud donné à se connecter avec des noeuds de degrés différents, son augmentation chez les patients SP et PP par rapport aux sujets contrôles met en évidence une perte de plasticité cérébrale dans les formes progressives de la pathologie.

L’augmentation de la transivité dans les groupes de patients RR et SP peut refléter une capacité de compensation des altérations par le recrutement de nouvelles connections. Cette observation pourrait expliquer la capacité des patients RR et plus partiellement des SP à récupérer une fonction perdue (handicap), capacité qui n’est pas observée chez les PP. Cette hypothèse est étayée par l’augmentation de la valeur de la couverture minimum par sommets qui est uniquement observée chez les RR et SP. Il n’a pas été trouvé de différences significatives entre les groupes de patients à l’exception de la densité et l’assortativité qui sont différents chez les RR comparés aux SP et PP. Ce résultat confirme que l’état des réseaux cérébraux des patients RR sont plus proches de ceux des sujets contrôles, et donc moins endommagés que ceux des patients présentant l’une ou l’autre des deux formes progressives.

Malgré les nombreuses limitations méthodologiques rencontrées pour l’analyse des réseaux cérébraux, la mesure de la connectivité structurelle constitue une nouvelle source de biomarqueurs pour la caractérisation des patients SEP, et potentiellement, la prédiction de l’évolution de la maladie et de son suivi thérapeutique.

Références

- [1] David I. Shuman, Sunil K. Narang, Pascal Frossard, Antonio Ortega, Pierre Vandergheynst, *The Emerging Field of Signal Processing on Graphs* IEEE SIGNAL PROCESSING MAGAZINE, 5 :83-98, 2013.
- [2] Gabriel Michau, Céline Robardet, Luc Merchez, Pablo Jensen, Patrice Abry, Patrick Flandrin, Pierre Borgnat, *Peut-on attraper les utilisateurs de Vélo’v au Lasso ?* Actes du colloque GRETSI, 2011.
- [3] Florent Chatelain, Sophie Achard, Cedric Gouy-pailler, Olivier Michel, Pierre-olivier Amblard, *Graphes de connectivité cérébrale et longue dépendance* Actes du colloque GRETSI, 2011.
- [4] Massimo Filippi, Martijn P. van den Heuvel, Alexander Fornito, Yong He, Hilleke E. Hulshoff Pol, Federica Agosta, Giancarlo Comi, Maria A Rocca *Assessment of system dysfunction in the brain through MRI-based connectomics* Lancet Neurol, 12 :1189–99, 2013.
- [5] Danielle S. Bassett, Edward Bullmore, Beth A. Verchinski, Venkata S. Mattay, Daniel R. Weinberger, Andreas Meyer-Lindenberg *Hierarchical organization of human cortical networks in health and schizophrenia*. J. Neurosci. 28 :9239–9248, 2008.
- [6] J.J. Crofts, D.J. Higham, R. Bosnell, S. Jbabdi, P.M. Matthews, T.E.J. Behrens, H. Johansen-Berg *Network analysis detects changes in the contralesional hemisphere following stroke* NeuroImage 54 :161–169, 2011.
- [7] Sophie Achard, Chantale Delon-Martin, Vertes, P. E., Renard, F., Schenck, M., Schneider, F., Heinrich, C., Kremer, S., Edward Bullmore *Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients* PNAS 109 (50) :20608-20613, 2012.
- [8] Mark Jenkinson, Christian Beckmann, Tim Behrens, Mark Woolrich, and Steve Smith. *Fsl*. Neuroimage, 62(2) :782-90, 2012.
- [9] J.Donald Tournier, Fernando Calamante, and Alan Connelly. *MRtrix : Diffusion tractography in crossing fiber regions*. IJIST, 22(1) :53-56, 2012.
- [10] J.Donald Tournier, Fernando Calamante, and Alan Connelly. *Improved probabilistic streamlines tractography by 2nd order integration over fibre orientation distributions*. Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 2010, 1670
- [11] Mikail Rubinov, Olaf Sporns, *Complex network measures of brain connectivity : uses and interpretations*. NeuroImage, 52 :1059–1069, 2010
- [12] Francesco Ricca, Lorenzo Gallucci, Roman Schindlauer, Tina Dell’Armi, Giovanni Grasso, Nicola Leone, *OntoDLV : An ASP-based System for Enterprise Ontologies*. Journal of Logic and Computation, 2009.