# Agrégation de méthodes statistiques pour la sélection de variables corrélées, en grande dimension

Aurélie Muller-Gueudin, Anne Gégout-Petit

# Agrégation de méthodes statistiques pour la sélection de variables corrélées, en grande dimension

Aurélie Muller-Gueudin
Anne Gégout-Petit

Université de Lorraine, Inria Nancy, équipe BIGS

JdS, 7 juin 2019

# Sommaire

# Problématique

Données transcriptomiqes de patients atteints de cancer du poumon :

- $n = 37$ patients en stade avancé du cancer, ayant reçu une chimiothérapie.
- $m =$51 336 variables transcriptomiques, dépendantes entre elles.
- Une variable réponse $Y$ : issue du traitement par chimiothérapie (binaire ou quantitative).

## Objectifs

1. Sélection et tri des variables liées à $Y$
2. Visualisation des profils de patients

# Sommaire

# Prétraitement : structure de covariance des variables

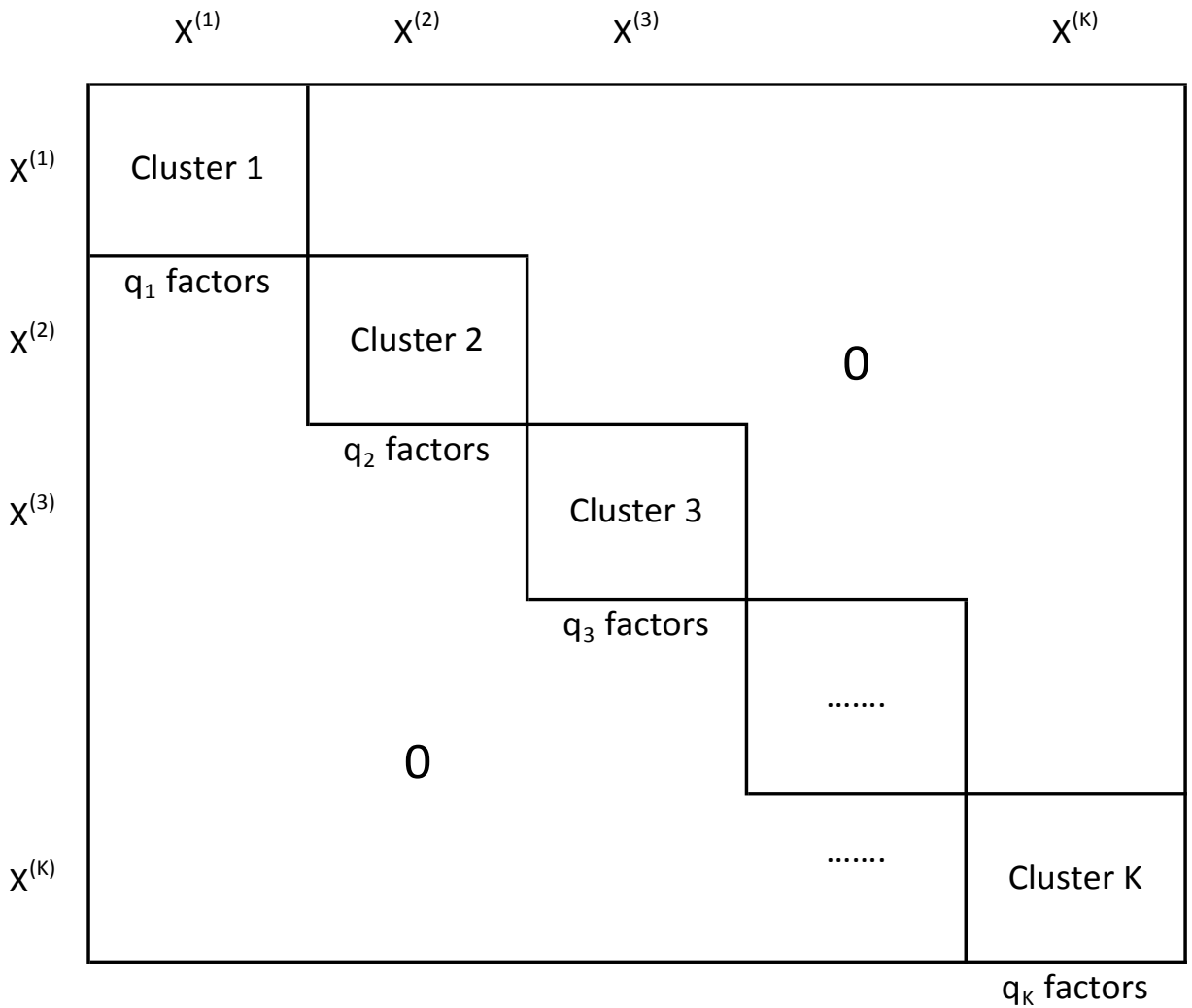
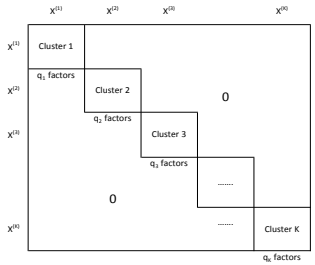



FIGURE 1 – Hypothèse sur la matrice de covariance des variables

# Prétraitement : structure de covariance des variables

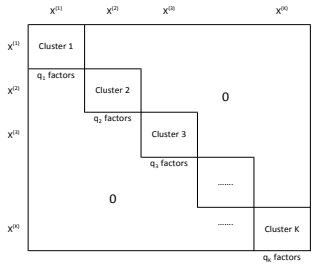



Hypothèses :

- $\mathbf{X} = (\underbrace{X_1^{(1)}, \ldots, X_{m_1}^{(1)}}_{\mathbf{X}^{(1)}}, \ldots, \underbrace{\ldots, X_i^{(k)}, \ldots}_{\mathbf{X}^{(k)}}, \ldots, \underbrace{\ldots, X_{m_K}^{(K)}}_{\mathbf{X}^{(K)}})$
- Indépendance des $K$ clusters.
- Dans chaque cluster $(k)$, les $X_i^{(k)}$ sont liés à des facteurs $\mathbf{Z}^{(k)}$ :

$$X_i^{(k)} = \mathbf{Z}^{(k)} \mathbf{b}_i^{(k)'} + \varepsilon_i^{(k)}$$

# Prétraitement : structure de covariance des variables




Hypothèses :

- $\mathbf{X} = (\underbrace{X_1^{(1)}, \ldots, X_{m_1}^{(1)}}_{\mathbf{X}^{(1)}}, \ldots, \underbrace{\ldots, X_i^{(k)}, \ldots}_{\mathbf{X}^{(k)}}, \ldots, \underbrace{\ldots, X_{m_K}^{(K)}}_{\mathbf{X}^{(K)}})$
- Indépendance des $K$ clusters.
- Dans chaque cluster $(k)$, les $X_i^{(k)}$ sont liés à des facteurs $\mathbf{Z}^{(k)}$ :

$$X_i^{(k)} = f_i^{(k)}(Y) + \mathbf{Z}^{(k)} \mathbf{b}_i^{(k)'} + \varepsilon_i^{(k)} \qquad \text{(Friguet 2010)}$$

# Détection des clusters

## Algorithme `ClustOfvar` (Chavent et al, 2011)

Soit une partition $P_K = (C_1, \ldots, C_K)$ de $\mathbf{X}$, on définit

- la variable synthétique $s_k$ du cluster $C_k$ :

$$s_k := \underset{u \in \mathbb{R}^n}{\arg\max} \left\{ \sum_{X_j \in C_k} r^2(u, X_j) \right\}$$

- l'homogénéité $H$ du cluster $C_k$ :

$$H(C_k) := \sum_{X_j \in C_k} r^2(s_k, X_j) = \underbrace{\lambda_1^k}_{1^e \text{v.p. de ACP}}$$

- l'homogénéité $\mathcal{H}$ de la partition $P_K$ :

$$\underbrace{\mathcal{H}(P_K)}_{\text{à maximiser}} := \sum_{k=1}^{K} H(C_k) = \sum_{k=1}^{K} \lambda_1^k$$

# Synthèse de l'étape Prétraitement :

1. Détection de clusters, via `ClustOfVar` (Chavent et al 2011)
2. Décorrélation dans les clusters, via `FAMT` (Friguet, Causeur 2010)

A l'issue de cette étape, on note $\mathbf{X}^*$ le jeu de données corrigé.

## Example sur un jeu de données Peptides (800 variables)

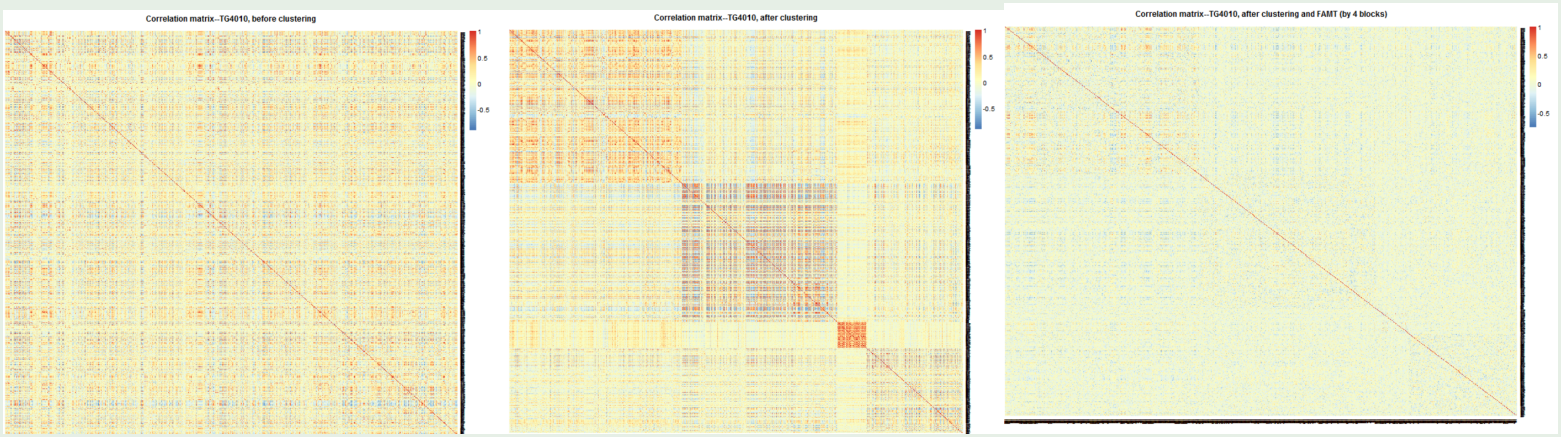



FIGURE 1 – Heatmaps des corrélations : avant clustering ; après clustering ; après FAMT par blocs.

# Etape suivante : sélection de variables

## Agrégation de méthodes statistiques

- On applique $L$ méthodes statistiques de sélection sur $(\mathbf{X}^*, Y)$
- Chaque variable $X_j$ obtient un score $S_j \in \{0, \ldots, L\}$
  où $S_j =$ nombre de sélections de $X_j^*$ parmi les $L$ méthodes.
  - $\hookrightarrow$ Si $S_j = L$, la variable $X_j$ influence $+++$ $Y$
  - $\hookrightarrow$ Si $S_j = 0$, la variable $X_j$ n'influence pas $Y$

On peut ensuite trier les variables selon leurs scores.

# 8 méthodes de sélection

1. Bonferroni (1936)
2. Benjamini & Hochberg (1995)
3. q-value Storey & Tibshirani (2003)
4. local FDR Aubert, Bar-Hen, Daudin, Robin (2005)
5. `FAMT` Friguet & Causeur, 2010
6. Forêts aléatoires : étape d'interprétation Genuer, Poggi, Tuleau-Malot (2010)
7. Forêts aléatoires : étape de prédiction Genuer, Poggi, Tuleau-Malot (2010)
8. Régression LASSO Friedman, Hastie, Tibshirani (2010)

$\Rightarrow$ Chaque variable $X_j$ on a un score $S_j \in \{0, \ldots, 8\}$ : nb de sélections.

# Sommaire

# Simulations

- $n = 60$ observations
- $Y$ binaire ($\frac{n}{2}$ observations avec $Y = 1$ et $\frac{n}{2}$ observations avec $Y = 0$)
- $\mathbf{X} = (\mathbf{X}^{(k)})_{k=1,\dots,4}$ = 4 clusters indépendants de 400 variables

- Variables corrélées (par cluster), via des facteurs latents $\mathbf{Z}$ :

$$\mathbf{X}^{(k)} = \mathbf{f}_k(Y) + \mathbf{Z}^{(k)}\mathbf{B}^{(k)\prime} + \epsilon^{(k)}$$

Dans le 1er cluster :
400 variables = 40 variables influentes + 360 variables de bruit

$$X_j = \delta_j \mathbf{1}_{Y=0} + \mathbf{Z} b'_j + \epsilon_j$$

- $\delta_j = 1.5$ pour $j = 1, \ldots, 10$
- $\delta_j = 1$ pour $j = 11, \ldots, 20$
- $\delta_j = 0.75$ pour $j = 21, \ldots, 30$
- $\delta_j = 0.5$ pour $j = 31, \ldots, 40$
- $\delta_j = 0$ pour $j = 41, \ldots, 400$.

Même schéma dans les 3 autres clusters.

$\Longrightarrow$ Total : 160 variables influentes.

# Intérêt de notre prétraitement

## On compare 3 procédures de prétraitement

1. rien n'est fait sur $\mathbf{X}$
2. décorrélation de $\mathbf{X}$ via `FAMT` :

$$\mathbf{X} \xrightarrow{\text{FAMT}} \mathbf{X}^*$$

3. détection des 4 clusters via `ClustOfVar`, puis décorrélation dans chaque cluster via `FAMT` :

$$\mathbf{X} \xrightarrow{\text{ClustOfVar+FAMT}} \mathbf{X}^{**}$$

$\hookrightarrow$ Tests de Wilcoxon sur les 3 datasets issus de ces 3 procédures

$\hookrightarrow$ Sélection des variables $X_j$ dont les p-valeurs sont $< 5\%$.

$\hookrightarrow$ 100 runs de $(\mathbf{X}, Y)$

## Comparaison des 3 procédures

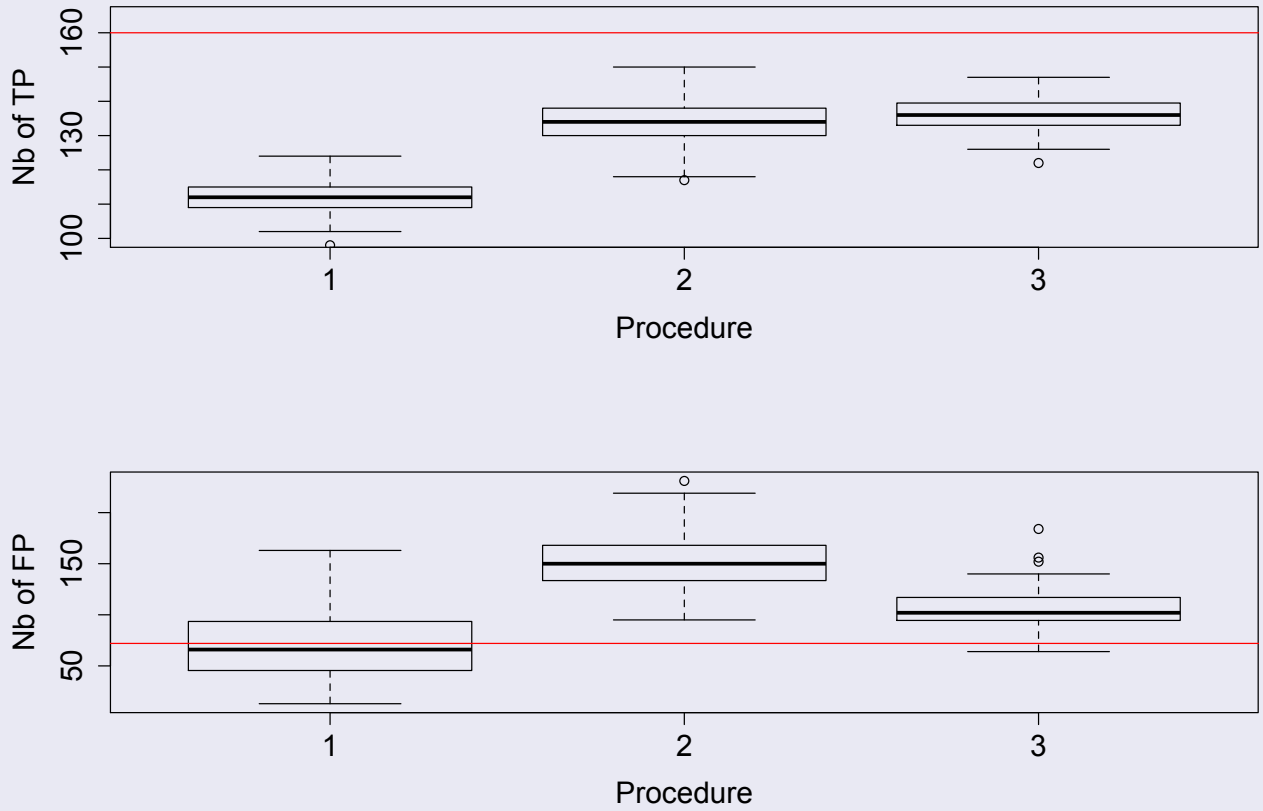
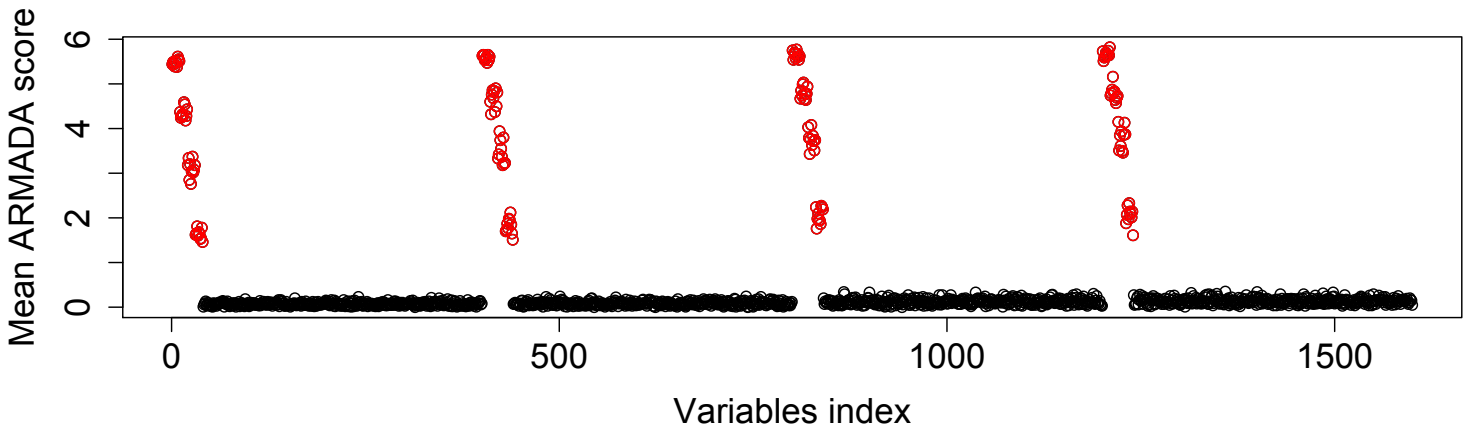



FIGURE 2 – Boxplots calculés sur $N = 100$ runs de $(\mathbf{X}, Y)$. Lignes rouges : nombres attendus de TP (160) et FP ($5\% \times (1600 - 160)$)

↪ Amélioration du taux de FP, par rapport à `FAMT`.

# Scores obtenus après prétraitement



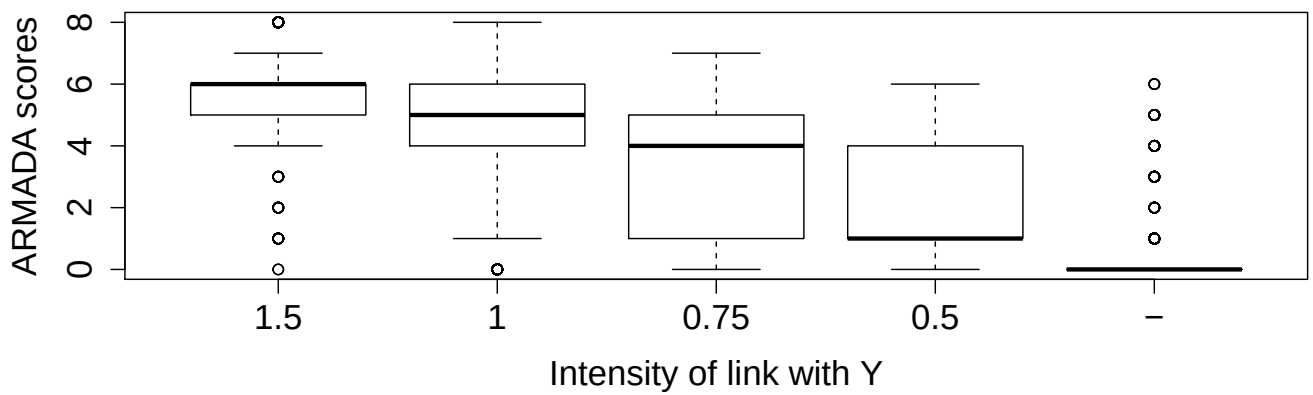




FIGURE 3 – Moyennes et boxplots des scores calculés sur $N = 100$ runs de $(\mathbf{X}, Y)$.

# Comparaison avec d'autres méthodes de sélection

- `armada` : sélection de $X_j$ si $S_j \geqslant 1$.
- Wilcoxon : sélection de $X_j$ si pvaleur$(j) < \alpha$.
- `FAMT` : sélection de $X_j$ si pvaleur ajustée $(j) < \alpha$.

| | `armada` | Wilcoxon | `FAMT` |
|---|---|---|---|
| "1.5" | 0.99 (0.04) | 0.99 (0.07) | 0.99 (0.02) |
| "1" | 0.97 (0.15) | 0.85 (0.35) | 0.95 (0.20) |
| "0.75" | 0.91 (0.27) | 0.62 (0.48) | 0.82 (0.38) |
| "0.5" | 0.79 (0.40) | 0.33 (0.47) | 0.52 (0.49) |
| - | 0.05 (0.23) | 0.05 (0.22) | 0.10 (0.30) |

TABLE 1 – Taux moyens de sélection (avec écart-types) sur $N = 100$ runs de $(\mathbf{X}, Y)$.

$\hookrightarrow$ respect du taux de FP $(5\%)$ et meilleur taux de TP.

## Comparaison de méthodes : courbes ROC

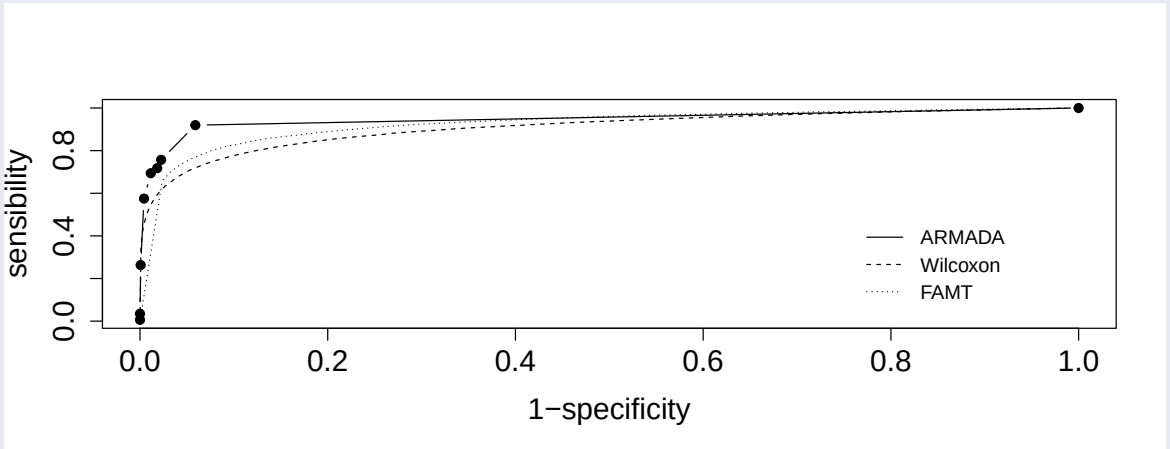



FIGURE 4 – Moyennes sur 100 courbes ROC obtenues sur 100 runs de $(\mathbf{X}, Y)$.

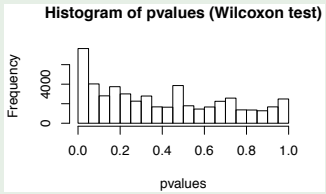
↪ Courbe ROC `armada` au dessus des autres.

Remarque : mêmes résultats sur des simulations en régression.

# Sommaire

# Data

## Données transcriptomiques, patients traités par chimio

- $n = 37$ patients (13 décédés à 12 mois + 24 vivants à 12 mois)
- $m = 51\ 336$ variables
- 

Filtre des variables avec Wilcoxon-pvalue $> 5\%$ $\Longrightarrow m = 6810$ variables

1. Etude en classification : $Y = 1/0$ (pour "décédé"/"vivant" à 12 mois après la chimio)
2. Etude en régression : $Y =$ temps de survie après la chimio (pas de censure)

| | Classification score | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| Regression score | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 |
| 0 | 2227 | 328 | 273 | 337 | 531 | 257 | 34 | 1 |
| 1 | 41 | 7 | 3 | 9 | 17 | 10 | 2 | 0 |
| 2 | 131 | 35 | 39 | 52 | 119 | 71 | 9 | 0 |
| 3 | 119 | 48 | 44 | 50 | 117 | 114 | 17 | 0 |
| 4 | 174 | 65 | 56 | 86 | 256 | 241 | 102 | 4 |
| 5 | 119 | 64 | 40 | 57 | 116 | 176 | 116 | 4 |
| 6 | 15 | 4 | 4 | 5 | 12 | 19 | 26 | 1 |
| 7 | 1 | 2 | 1 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 8 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |

TABLE 2 – Répartition des scores des variables. 342 variables ont des scores $\geqslant 5$ en classification **et** en régression.

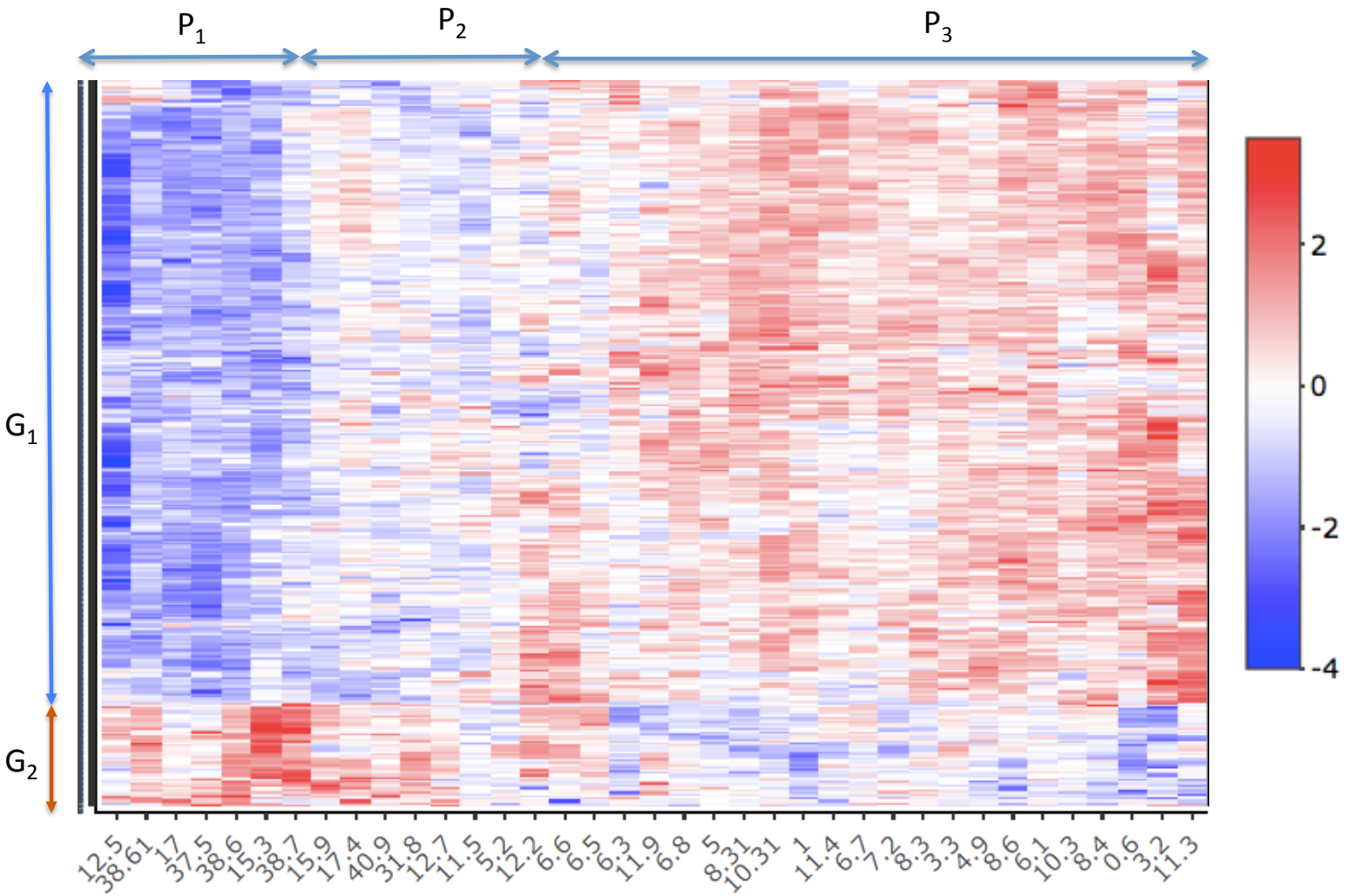



FIGURE 5 – Heatmap des 342 variables ayant des scores $\geqslant 5$ en classification **et** en régression. 1 colonne = 1 patient (marqué par son temps de survie), 1 ligne = 1 variable.

# Robustesse des résultats

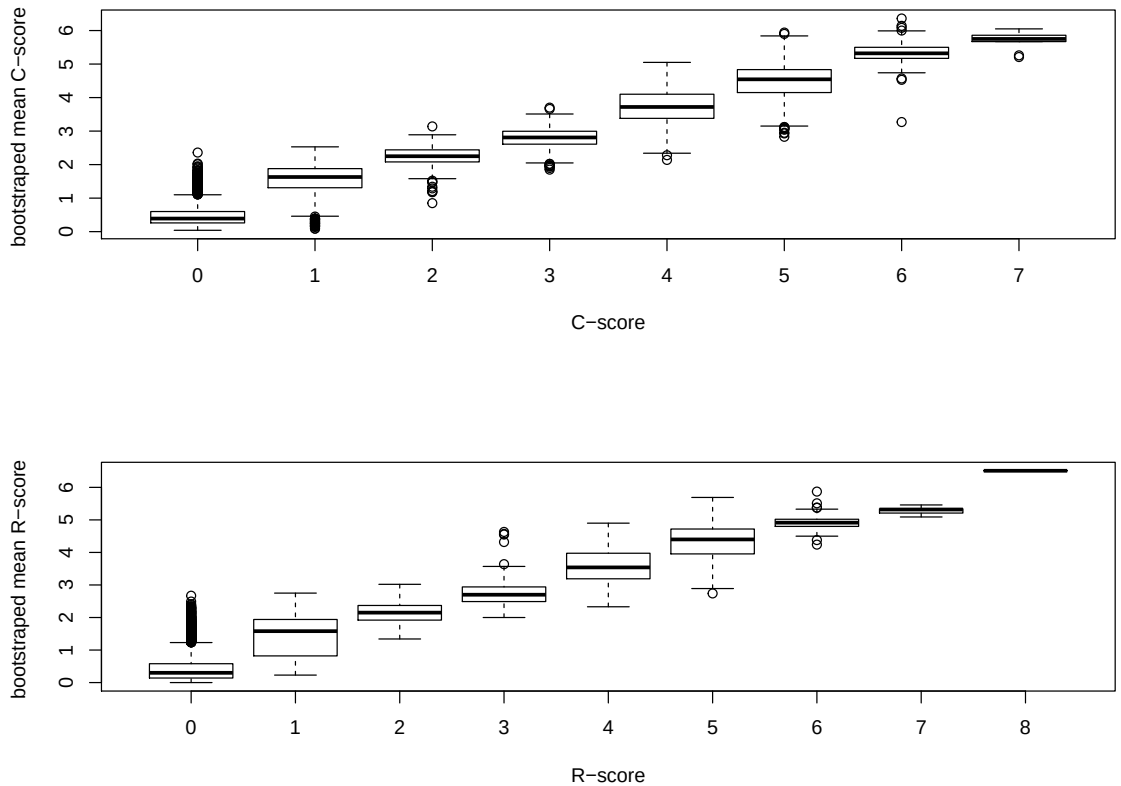



FIGURE 6 – Distribution des moyennes des C-scores et R-scores obtenues sur $B = 100$ échantillons bootstrap, versus les scores originaux, pour toutes les $m = 6810$ variables.

# Conclusion

- Sélection de variables (ici gènes) liées à une variable d'intérêt (ici issue d'un traitement)
- Variable d'intérêt binaire, multinomiale, ou continue

- Visualisation, sur tous les patients, des gènes sélectionnés
- Classification de profils génétiques de patients
- $\Longrightarrow$ développement de la médecine personnalisée....

- A été utilisé par des biologistes pour comprendre la fonction des gènes liés à ER36 (article en cours)

Package `armada` disponible sur le CRAN.