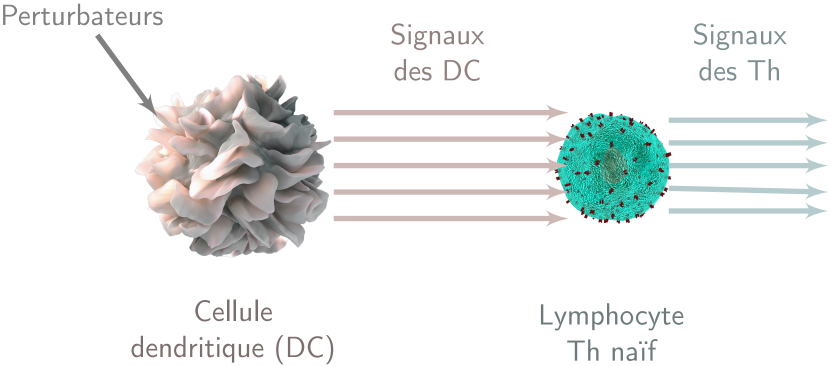
Méthodes régularisées pour l'analyse de données multivariées en grande dimension : théorie et applications.

Marie Perrot-Dockès

Céline Lévy-Leduc, Julien Chiquet, Laure Sansonnet

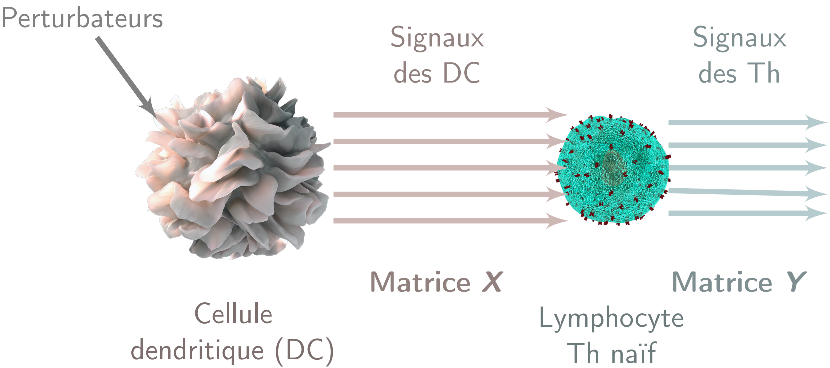
Séminaire MIAT : 10 janvier 2020

Motivation : application en immunologie



- **Collaboration**
  Maximilien Grandclaudon, Coline Trichot, Vassili Soumelis
- **Objectif**
  Étude du Dialogue entre DC et Th

Motivation : application en immunologie



- **Collaboration**
  Maximilien Grandclaudon, Coline Trichot, Vassili Soumelis
- **Objectif**
  Étude du Dialogue entre DC et Th

Modélisation statistique

- **Description des données :**
  - $\boldsymbol{X}$: $n \times p$ matrice de design
    contenant les signaux des cellules dendritiques
  - $\boldsymbol{Y}$: $n \times q$ matrice de réponses ($q \gg n$)
    contenant les signaux des lymphocytes Th
- **Question :** Quelles variables influencent les réponses ?
- **Approche :** Sélection de variables dans le modèle linéaire général

$$\boldsymbol{Y} = \boldsymbol{X}\boldsymbol{B} + \boldsymbol{E},$$

où
  - $\boldsymbol{B}$: $p \times q$ matrice **parcimonieuse** des coefficients
  - $\boldsymbol{E}$: $n \times q$ matrice d'erreur avec

$$\forall i \in [\![1, n]\!],\ (E_{i,1}, \ldots, E_{i,q}) \overset{iid}{\sim} \mathcal{N}(0, \boldsymbol{\Sigma})$$

en prenant en compte la dépendance en estimant $\boldsymbol{\Sigma}$.

État de l'art : méthodes en univarié

Traiter indépendamment les q modèles univariés :

$$\boldsymbol{Y}_{\bullet,r} = \boldsymbol{X}\boldsymbol{B}_{\bullet,r} + \boldsymbol{E}_{\bullet,r}, \ \forall r \in [\![1, q]\!], \tag{1}$$

où $\boldsymbol{A}_{\bullet,r}$ désigne la r^{e} colonne de $\boldsymbol{A}$.

- **Maximum de vraisemblance** $\Rightarrow$ pas parcimonieux !
  Sélection de variables :
  - AIC, BIC (Akaike, 1970, Schwarz et al., 1978)
  - Tests (Mardia *et al*, 1980)
- **Régression pénalisée** Lasso (Tibshirani, 1996) :

  $$\widehat{\boldsymbol{B}_{\bullet,r}}(\lambda) = \operatorname{Argmin}_{\boldsymbol{B}_{\bullet,r}} \left\{ \|\boldsymbol{Y} - \boldsymbol{X}\boldsymbol{B}_{\bullet,r}\|_2^2 + \lambda \|\boldsymbol{B}_{\bullet,r}\|_1 \right\}.$$

  Zhao et Yu (2006) ont montré sous certaines conditions :

  $$\mathbb{P}\left(\mathrm{sign}(\widehat{\mathrm{B}_{\bullet,\mathrm{r}}}(\lambda)) = \mathrm{sign}(\mathrm{B}_{\bullet,\mathrm{r}})\right) \to 1, \ \text{lorsque} \ n \to \infty,$$

  où $\mathrm{sign}(\mathrm{x}) \in \{-1, 0, 1\}$

État de l'art : méthodes en multivarié

Cherchent à minimiser la fonction :

$$\ell(\boldsymbol{B}, \boldsymbol{\Omega}) = \mathrm{tr}\left(\frac{1}{n}(\boldsymbol{Y} - \boldsymbol{X}\boldsymbol{B})\boldsymbol{\Omega}(\boldsymbol{Y} - \boldsymbol{X}\boldsymbol{B})^{\intercal}\right) - \log(|\boldsymbol{\Omega}|), \quad (2)$$

où $\boldsymbol{\Omega} = \boldsymbol{\Sigma}^{-1}$

- **Maximum de vraisemblance** (Mardia *et al*, 1980)
- **Régressions pénalisées**
  - Rothman et al. (2010) : une méthode itérative
    une double pénalité , $\boldsymbol{B}$ et $\boldsymbol{\Omega}$ parcimonieuses.
  - Lee & Liu (2012) : une étude théorique **à** q **fixé.**
  - Méthodes contemporaines : Zhang et al. (2017), Molstad et al. (2018).

Application du Lasso univarié

Dans le modèle $\mathcal{Y} = \mathcal{X}\mathcal{B} + \mathcal{E}$ l'estimateur Lasso est :

$$\widehat{\mathcal{B}}(\lambda) = \mathrm{Argmin}_{\mathcal{B}} \left\{ \|\mathcal{Y} - \mathcal{X}\mathcal{B}\|_2^2 + \lambda \|\mathcal{B}\|_1 \right\}.$$

Vectorisation du modèle « blanchi »

$$\boldsymbol{Y}\boldsymbol{\Sigma}^{-1/2} = \boldsymbol{X}\boldsymbol{B}\boldsymbol{\Sigma}^{-1/2} + \boldsymbol{E}\boldsymbol{\Sigma}^{-1/2}$$

$$\begin{aligned}
\mathcal{Y} = vec(\boldsymbol{Y}\boldsymbol{\Sigma}^{-1/2}) &= vec(\boldsymbol{X}\boldsymbol{B}\boldsymbol{\Sigma}^{-1/2}) + vec(\boldsymbol{E}\boldsymbol{\Sigma}^{-1/2}) \\
&= ((\boldsymbol{\Sigma}^{-1/2})' \otimes \boldsymbol{X}) vec(\boldsymbol{B}) + vec(\boldsymbol{E}\boldsymbol{\Sigma}^{-1/2}) \\
&= \mathcal{X}\mathcal{B} + \mathcal{E}.
\end{aligned}$$

⚠ Nous ne connaissons pas $\boldsymbol{\Sigma}$!

Mise en place : une méthode en quatre étapes

1. **Estimation des erreurs : $\widehat{\boldsymbol{E}}$**
   Les résidus sont calculés indépendamment sur chaque colonne de $\boldsymbol{Y}$

2. **Estimation de la matrice de covariance de $\boldsymbol{E}$: $\widehat{\Sigma}$**
   - $n \gg q$: matrice de covariance empirique
   - $q \gg n$: on suppose une structure particulière
     - Toeplitz symétrique,
     - par blocs.

3. **« Blanchiment » : $\boldsymbol{Y}\,\widehat{\Sigma}^{-1/2} = \boldsymbol{X}\boldsymbol{B}\,\widehat{\Sigma}^{-1/2} + \boldsymbol{E}\,\widehat{\Sigma}^{-1/2}$**

4. **Sélection de variables** en utilisant le critère Lasso et la « stability selection »

Plan de la présentation :

I. Estimation de matrice de covariance ($q \gg n$)

- Matrice de covariance Toeplitz
- Matrice de covariance par blocs

II. Garanties théoriques

III. Applications

- Eco-physiologie végétale
- Immunologie

IV. Conclusion et perspectives

Estimation de matrice de covariance en grande dimension ($q \gg n$)

- Matrice Toeplitz symétrique (une notion d'ordre dans les réponses)
  - la covariance ne dépend que de la distance entre deux réponses.

- Matrice par blocs (réponses groupées).

$$\forall i \in [\![1, n]\!],\ \forall t \in \mathbb{Z},\ E_{i,t} - \phi_1 E_{i,t-1} = W_{i,t},$$
$$\text{avec } (W_{i,t})_t \sim BB(0,1),\ |\phi_1| < 1.$$

$$\widehat{\boldsymbol{\Sigma}} = \frac{1}{1-\widehat{\phi}_1^2} \begin{pmatrix} 1 & \widehat{\phi}_1 & \widehat{\phi}_1^2 & \dots & \widehat{\phi}_1^{q-1} \\ \widehat{\phi}_1 & 1 & \widehat{\phi}_1 & \dots & \widehat{\phi}_1^{q-2} \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \ddots & \ddots & \ddots & \vdots \\ \widehat{\phi}_1^{q-1} & \dots & \dots & \dots & 1 \end{pmatrix},$$

Estimateur de ϕ_1 : $\widehat{\phi}_1 = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \widehat{\phi}_1^{(i)},$

où $\phi_1^{(i)}$ est l'estimateur de Yule-Walker de la ligne i de $\boldsymbol{E}$

Cas : AR(1)

En pratique on a besoin de $\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2}$

$$\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2} = \begin{pmatrix} \sqrt{1-\widehat{\phi}_1^2} & -\widehat{\phi}_1 & 0 & \cdots & 0 \\ 0 & 1 & -\widehat{\phi}_1 & \cdots & 0 \\ 0 & 0 & \ddots & \ddots & \vdots \\ \vdots & \vdots & \ddots & \ddots & -\widehat{\phi}_1 \\ 0 & 0 & \cdots & 0 & 1 \end{pmatrix},$$

Estimateur de ϕ_1 : $\widehat{\phi}_1 = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n} \widehat{\phi}_1^{(i)}$,

où $\phi_1^{(i)}$ est l'estimateur de Yule-Walker de la ligne i de $\boldsymbol{E}$

$\forall i \in [\![1, n]\!]$, on modélise $(E_{i,1}, \ldots, E_{i,q})$ par un processus stationnaire.

$$\widehat{\boldsymbol{\Sigma}} = \begin{pmatrix} \widehat{\gamma}(0) & \widehat{\gamma}(1) & \cdots & \widehat{\gamma}(q-1) \\ \widehat{\gamma}(1) & \widehat{\gamma}(0) & \cdots & \widehat{\gamma}(q-2) \\ \vdots & & & \\ \widehat{\gamma}(q-1) & \widehat{\gamma}(q-2) & \cdots & \widehat{\gamma}(0) \end{pmatrix}.$$

Estimateur de $\gamma(h)$: $\quad \widehat{\gamma}(h) = \dfrac{1}{n} \sum_{i=1}^{n} \widehat{\gamma}_i(h),$

où $\widehat{\gamma}_i(h)$ est un estimateur de la fonction d'autocovariance du processus $(E_{i,t})_t$ au retard h.

En pratique : on obtient $\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2}$ à l'aide de l'inverse de Cholesky.

$$\widetilde{\boldsymbol{E}} = \widehat{\boldsymbol{E}}\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}_q^{-1/2}$$

Sous (H0) « pour tout i dans $\{1, \ldots, n\}$, $(\widetilde{E}_{i,1}, \ldots, \widetilde{E}_{i,q})$ est un bruit blanc » on a :

$$q \sum_{i=1}^{n} \sum_{h=1}^{H} \widehat{\rho}_i(h)^2 \approx \chi^2(nH), \text{ lorsque } q \to \infty,$$

où $\widehat{\rho}_i(h)$ est un estimateur de la fonction d'autocovariance du processus $(\widehat{\boldsymbol{E}}_{i,t})_t$ au retard h.

Estimation de matrice de covariance par blocs :

Supposons qu'il existe

- $\boldsymbol{Z}$ une matrice parcimonieuse de taille $q \times k$ avec $k \ll q$
- $\boldsymbol{D}$ une matrice diagonale

Telles que

$$\boldsymbol{\Sigma} = \boldsymbol{Z}\boldsymbol{Z}' + \boldsymbol{D},$$

avec les termes diagonaux de $\boldsymbol{\Sigma}$ égaux à 1.

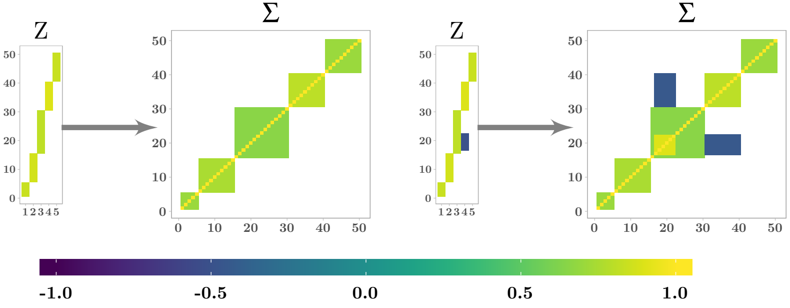
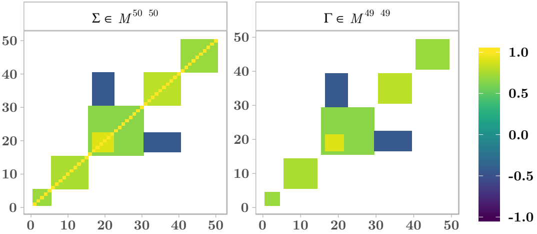


Figure – Exemples de matrices $\boldsymbol{\Sigma}$ générées à partir de matrices $\boldsymbol{Z}$.

- **Un estimateur de rang faible**
  - Une matrice de rang faible contenant les termes extra-diagonaux de $\mathbf{\Sigma}$
  - Approximation de cette matrice en utilisant la décomposition en valeurs singulières.
- **Un estimateur parcimonieux.**
  Détecter les positions des valeurs non nulles de $\mathbf{\Sigma}$.
- **Un estimateur défini positif.** Transformer $\widetilde{\mathbf{\Sigma}}$ en $\widehat{\mathbf{\Sigma}}$ une matrice définie positive (Higham, 2002).

- Passage de $\boldsymbol{\Sigma}$ à $\boldsymbol{\Gamma}$



- $rang(\boldsymbol{\Sigma}) = q$, $rang(\boldsymbol{\Gamma}) = k \ll q$
- **En pratique** $\boldsymbol{\Sigma}$ est inconnu. $\widetilde{\boldsymbol{\Gamma}}$ est telle que

$$\widetilde{\boldsymbol{\Gamma}}_{i,j} = \begin{cases} \boldsymbol{R}_{i,j+1} & \forall 1 \leq i \leq j \leq q-1 \\ \widetilde{\boldsymbol{\Gamma}}_{j,i} & \forall 1 \leq j < i \leq q-1 \end{cases},$$

  où $\boldsymbol{R}$ est la matrice de corrélation empirique.
- $\widetilde{\boldsymbol{\Gamma}}^{(r)}$: une approximation de rang r de $\widetilde{\boldsymbol{\Gamma}}$ (SVD).
  il faut choisir r !

Choix de r en pratique

- Critère de Cattell (Cattell, 1966)
- Méthode de permutation PA (Horn, 1965).

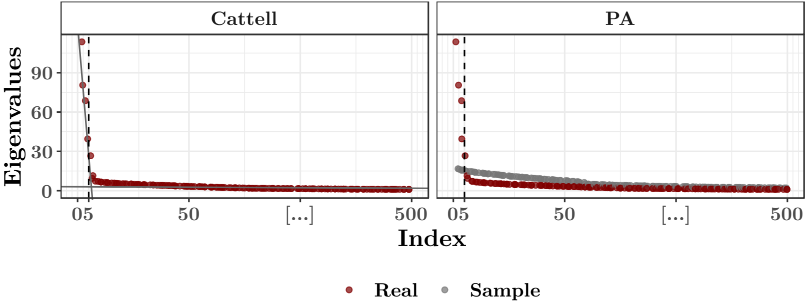


Figure – Choix de r en pratique $q = 500$ et n =30, $k = 5$

Expériences numériques la méthode PA à tendance à sous évaluer k lorsque n est faible.

1. Critère Lasso sur les valeurs de $\widetilde{\boldsymbol{\Gamma}}^{(r)}$
2. Ré-estimation des valeurs non nulles

$\Rightarrow$ Ceci revient à mettre un seuil sur les valeurs de $\widetilde{\boldsymbol{\Gamma}}^{(r)}$:

$$\widehat{\boldsymbol{\Gamma}}_{i,j}(\lambda) = \begin{cases} \widetilde{\boldsymbol{\Gamma}}^{(r)}_{j,i}, & \text{si } |\widetilde{\boldsymbol{\Gamma}}^{(r)}_{j,i}| > \frac{\lambda}{2} \\ 0, & \text{sinon} \end{cases}$$

En pratique : Comment choisir λ ?

- Le critère du coude calculé sur l'erreur $\|\widehat{\boldsymbol{\Gamma}}(\lambda) - \widetilde{\boldsymbol{\Gamma}}\|_F$
- Bickel & Levina 2008 : fondé sur la " cross-validation "

Un estimateur défini positif

- Récupérer un estimateur de $\mathbf{\Sigma}$ $\Rightarrow$ on remet les 1 sur la diagonale.

$$\widetilde{\mathbf{\Sigma}}_{i,j} = \begin{cases} \widehat{\mathbf{\Gamma}}^{(r)}_{i,j-1} & \text{si } 1 \leq i < j \leq q \\ 1 & \text{si } 1 \leq i = j \leq q \\ \widetilde{\mathbf{\Sigma}}_{j,i} & \text{si } 1 \leq j < i \leq q \end{cases}$$

- Assurer sa positivité (Higham 2002) :

$$\widehat{\mathbf{\Sigma}} = \mathrm{Argmin}_R \|\widetilde{\mathbf{\Sigma}} - R\|_F,$$

où R est une matrice de corrélation.

En pratique

On veut utiliser notre méthode de sélection de variable !
$\Rightarrow$ Il nous faut un estimateur de $\mathbf{\Sigma}^{-1/2}$

- $\widehat{\mathbf{\Sigma}}$ est symétrique donc il existe $\boldsymbol{U}$ orthogonale et $\boldsymbol{D}$ diagonale telles que
$$\widehat{\mathbf{\Sigma}} = \boldsymbol{UDU}'.$$
- En pratique on propose l'estimateur
$$\widehat{\mathbf{\Sigma}}^{-1/2} = \boldsymbol{U}\boldsymbol{D}_{\boldsymbol{t}}^{\boldsymbol{-1/2}}\boldsymbol{U}',$$
où
$$\boldsymbol{D}_t^{-1/2}{}_{i,i} = \begin{cases} \frac{1}{\sqrt{\boldsymbol{D}_{i,i}}} & \text{si } \boldsymbol{D}_{i,i} \geq t \\ 0 & \text{sinon.} \end{cases}$$

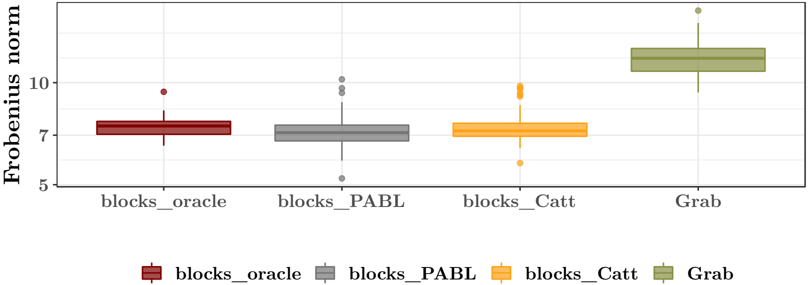


Figure – Comparaison de la norme de Frobenius $\|\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2}\boldsymbol{\Sigma}\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2} - \mathrm{Id}\|_F$ dans le cas **Extra-Diagonal-Equal** pour $n = 30$ et $q = 100$.

Plan

I. Estimation de matrice de covariance ($q \gg n$)

- Matrice de covariance Toeplitz
- Matrice de covariance par blocs

II. Garanties théoriques

III. Applications

- Eco-physiologie végétale
- Immunologie

IV. Conclusion et perspectives

Notre méthode de sélection de variables

Rappel

- $\boldsymbol{Y} = \boldsymbol{X}\boldsymbol{B} + \boldsymbol{E}, \forall i \in [\![1, n]\!],\ (E_{i,1}, \ldots, E_{i,q}) \overset{iid}{\sim} \mathcal{N}(0, \boldsymbol{\Sigma})$
- objectif : un estimateur parcimonieux de $\boldsymbol{B}$

Vectorisation du modèle « blanchi »

$$\boldsymbol{Y}\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2} = \boldsymbol{X}\boldsymbol{B}\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2} + \boldsymbol{E}\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2}$$

$$\begin{aligned}
\mathcal{Y} = vec(\boldsymbol{Y}\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2}) &= vec(\boldsymbol{X}\boldsymbol{B}\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2}) + vec(\boldsymbol{E}\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2}) \\
&= ((\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2})' \otimes \boldsymbol{X}) vec(\boldsymbol{B}) + vec(\boldsymbol{E}\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2}) \\
&= \mathcal{X}\mathcal{B} + \mathcal{E}.
\end{aligned}$$

Application du Lasso univarié

$$\widehat{\mathcal{B}}(\lambda) = \mathrm{Argmin}_{\mathcal{B}} \left\{ \|\mathcal{Y} - \mathcal{X}\mathcal{B}\|_2^2 + \lambda \|\mathcal{B}\|_1 \right\}.$$

Théorème (Perrot-Dockès et al, 2018)

Supposons qu'il existe M_1, M_2, M_3 et M_4, M_5 telles que

- $\|(\boldsymbol{X}^\intercal \boldsymbol{X})/n\|_\infty \leq M_1$, $\lambda_{\min}((\boldsymbol{X}^\intercal \boldsymbol{X})/n) \geq M_2$
- $\lambda_{\max}(\boldsymbol{\Sigma}^{-1}) \leq M_3$, $\lambda_{\min}(\boldsymbol{\Sigma}^{-1}) \geq M_4$
- *Conditions d'irreprésentabilité sur $\mathcal{X}$ construit avec $\boldsymbol{\Sigma}$.*
- *Il existe $c_1,\ c_2$ telles que $0 < c_1 + c_2 < \frac{1}{2}$ qui satisfont*
  - $s = O_{\mathbb{P}}(q^{c_1})$ *où s est le cardinal du support J de $\mathcal{B}$,*
  - $q^{c_2} \min_{j \in J} |\mathcal{B}_j| \geq M_3$.
- $\|\boldsymbol{\Sigma}^{-1} - \widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1}\|_\infty = \mathcal{O}_{\mathbb{P}}((nq)^{-1/2})$, $\rho(\boldsymbol{\Sigma} - \widehat{\boldsymbol{\Sigma}}) = \mathcal{O}_{\mathbb{P}}((nq)^{-1/2})$

Alors, pour tout λ tel que $\frac{\lambda}{\sqrt{n}} \to \infty$ et $\frac{\lambda}{n} = o\left(q^{-(c_1+c_2)}\right)$, lorsque $n \to \infty$ où $q = q_n = o\left(n^{\frac{1}{2(c_1+c_2)}}\right) = o(n^k)$ si $c_1 + c_2 = \frac{1}{2k}$, on a

$$\mathbb{P}\left(\mathrm{sign}(\widehat{\mathcal{B}}(\lambda)) = \mathrm{sign}(\mathcal{B})\right) \to 1, \text{ lorsque } n \to \infty.$$

Un cas simple où les conditions sont vérifiées

- $\boldsymbol{X}$ telle que $\boldsymbol{X}^\top \boldsymbol{X} = \nu \boldsymbol{I}$
  (ex : matrice d'ANOVA à 1 facteur équilibré)
- $\forall i \in [\![1, n]\!]$ E_i processus $AR(1)$

$$\forall i \in \{1, \ldots, n\},\ \forall t \in \mathbb{Z},\ \boldsymbol{E}_{i,t} - \phi_1 \boldsymbol{E}_{i,t-1} = W_{i,t},$$
$$\text{avec } (W_{i,t})_t \sim BB(0,1),\ |\phi_1| < 1.$$

Dans ce cas :

- si on estime ϕ_1 comme

$$\widehat{\phi}_1 = \frac{\sum_{i=1}^n \sum_{\ell=2}^q \widehat{\boldsymbol{E}}_{i,\ell} \widehat{\boldsymbol{E}}_{i,\ell-1}}{\sum_{i=1}^n \sum_{\ell=1}^{q-1} \widehat{\boldsymbol{E}}_{i,\ell}^2},$$

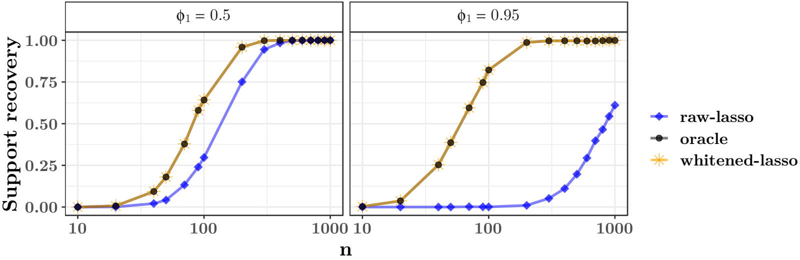
- si $j \in J$, $j+p$ ou $j-p$ n'est pas dans J (pour (IC))

alors, les conditions du théorème sont vérifiées !

- **Étude :** Fréquence des cas où

$$\exists\ \lambda, \mathrm{sign}(\widehat{\mathrm{B}}(\lambda)) = \mathrm{sign}(\mathrm{B})$$

- **Données :**
  - $q = 1000$
  - $\boldsymbol{X}$ matrice d'ANOVA à 1 facteur à 2 modalités équilibré
  - $\forall i \in [\![1, n]\!]$ E_i processus $AR(1)$
  - Dans le théorème on veut $q = q_n = o(n^k)$, ici $k = 2$



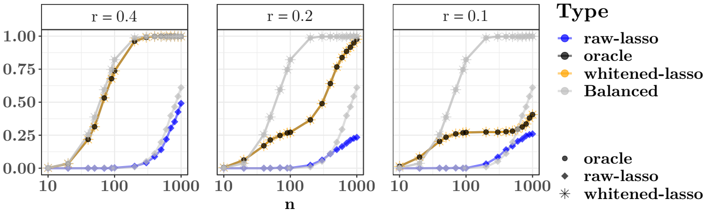
- **Étude :** Fréquence des cas où

$$\exists\ \lambda, \mathrm{sign}(\widehat{\mathrm{B}}(\lambda)) = \mathrm{sign}(\mathrm{B})$$

- **Données :**
  - $q = 1000$
  - $\boldsymbol{X}$ matrice d'ANOVA à 1 facteur à 2 modalités **déséquilibré**

$$r = \frac{\text{taille groupe 1}}{\text{taille totale}}$$

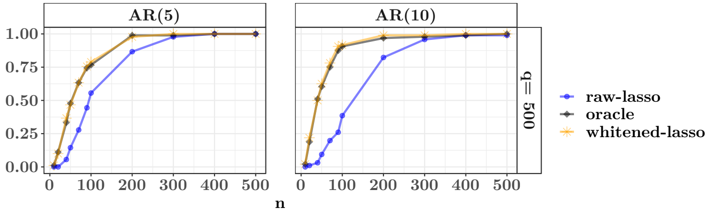
  - $\forall i \in [\![1, n]\!]$ E_i processus $AR(1)$
  - Rappel $\quad q = q_n = o\left(n^{\frac{1}{2(c_1+c_2)}}\right) = o(n^k)$, ici $k = 2$



- **Étude :** Fréquence des cas où

$$\exists\, \lambda, \mathrm{sign}(\widehat{\mathrm{B}}(\lambda)) = \mathrm{sign}(\mathrm{B})$$

- **Données :**
  - $q = 1000$
  - $\boldsymbol{X}$ matrice d'ANOVA à 1 facteur à 2 modalités équilibré
  - $\forall i \in [\![1, n]\!]$ E_i processus $AR(p)$
  - Rappel $\quad q = q_n = o\left(n^{\frac{1}{2(c_1+c_2)}}\right) = o(n^k)$, ici $k = 2$



En pratique il faut choisir λ

1. **Estimation des erreurs :** $\widehat{\boldsymbol{E}}$
2. **Estimation de la matrice de covariance de** $\boldsymbol{E}$ **:** $\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}$
3. **« Blanchiment » :** $\boldsymbol{Y}\,\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2} = \boldsymbol{XB}\,\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2} + \boldsymbol{E}\,\widehat{\boldsymbol{\Sigma}}^{-1/2}$
4. **Sélection de variables** en utilisant le critère Lasso et la « stability selection »
   - Validation croisée pour sélectionner λ_{CV}
   - N tirage de taille $n/2$: soit F_i la fréquence où chaque variable i est sélectionnée
   - on garde les variable i telles que $F_i >$ seuil

Plan

I. Estimation de matrice de covariance ($q \gg n$)

- Matrice de covariance Toeplitz
- Matrice de covariance par blocs

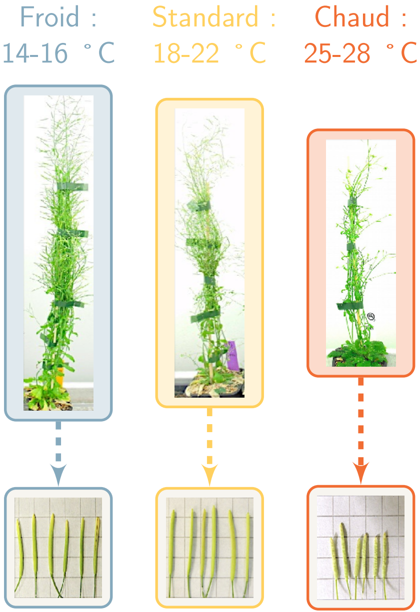
II. Garanties théoriques

III. Applications

- Eco-physiologie végétale
- Immunologie

IV. Conclusion et perspectives

Application en écophysiologie végétale
Étude de l'impact de la température de production sur la qualité des graines



- **Collaboration**
  Gwendal Cueff, Loic Rajjou
- **Objectif**
  Recherche de biomarqueurs
- **Données**
  - $\boldsymbol{X}$: 9×3
    gammes de températures
  - $\boldsymbol{Y}$: 9×199
    accumulations des métabolites
- **En pratique**
  - Covariance Toeplitz symétrique
  - Seuil de « stability selection » 0.93

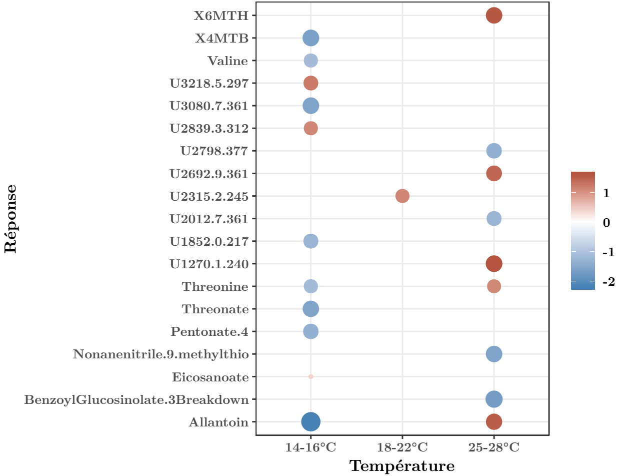
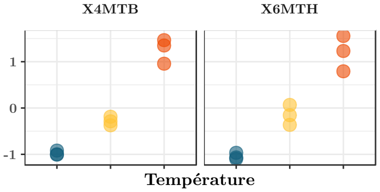


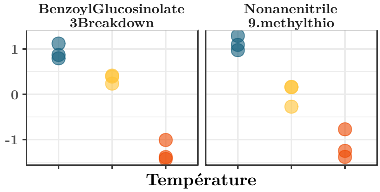
Figure – Estimation des coefficients $B_{i,j}$ pour les métabolites sélectionnés avec un seuil égal à 0.93.

La température de production sur les glucosinolates

Glucosinolates



Produits du catabolisme des glucosinolates



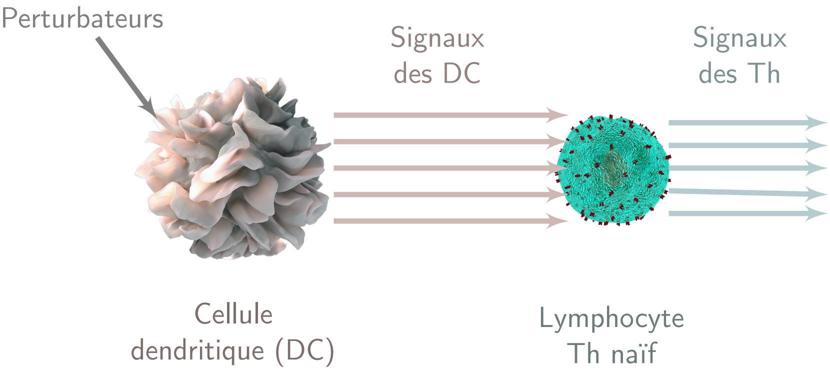
Température 14-16°C 18-22°C 25-28°C

La température modifie le métabolisme des glucosinolates qui

- luttent contre les ravageurs,
- sont antifongiques et antioxydants.

⇒ modification de la qualité biochimique et physiologique des graines.

Application en immunologie



- **Collaboration**
  Maximilien Grandclaudon, Coline Trichot, Vassili Soumelis
- **Objectif**
  Étude du Dialogue entre DC et Th

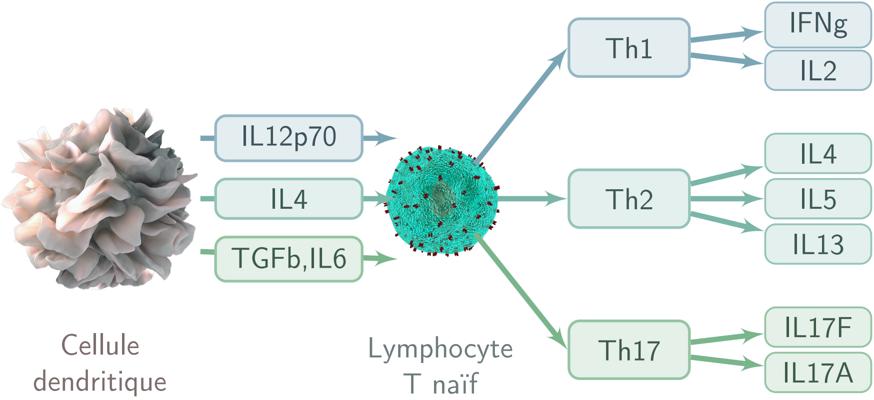


Figure – Les différents profils Th

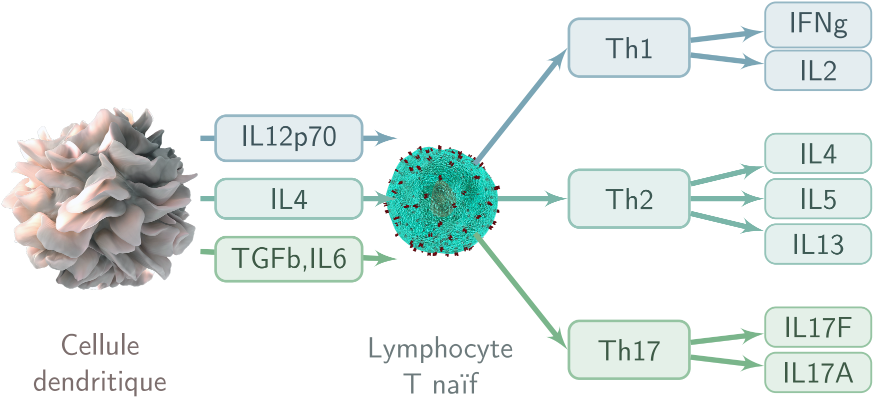
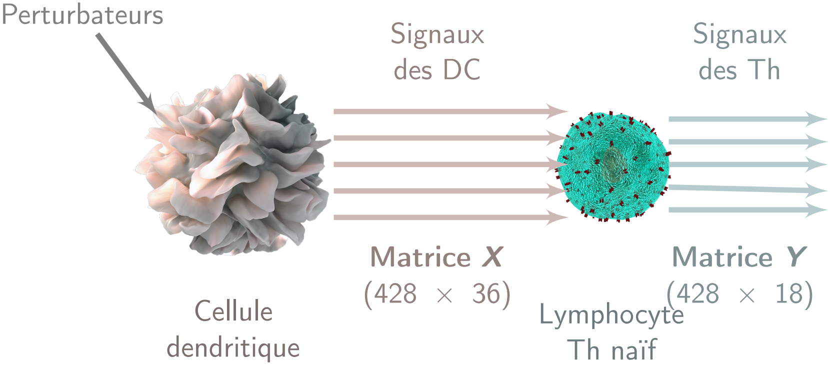


Figure – Les différents profils Th

Notre approche



- **Données**
  - $\boldsymbol{X}$: 428 × 36 signaux des DC
  - $\boldsymbol{Y}$: 428 × 18 signaux des Th
- **En pratique**
  - Covariance empirique
  - Seuil de « stability selection » 0.65

On retrouve les profils Th !

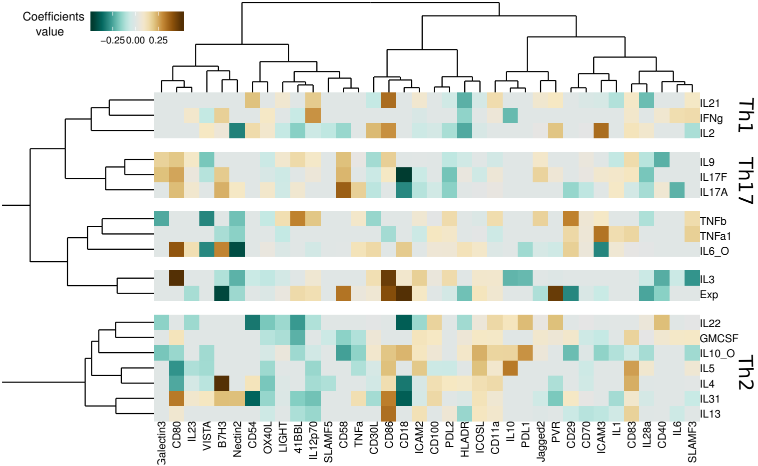
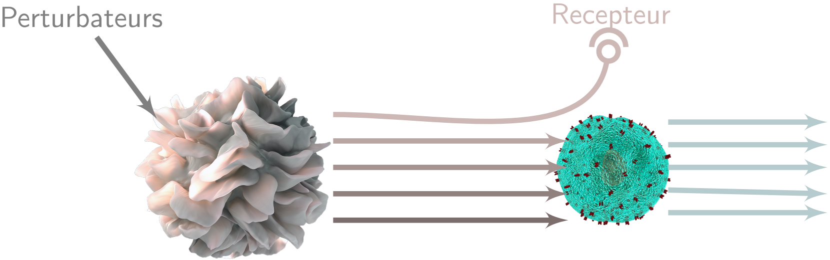


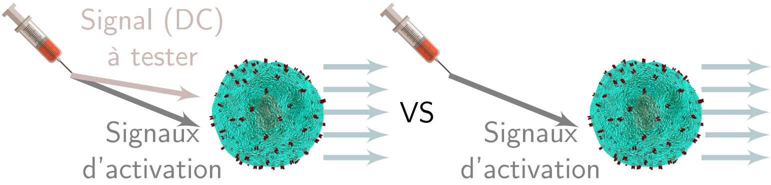
Figure – Coefficients de la modélisation des signaux des lymphocytes Th par les signaux des cellules dendritiques avec un seuil de 0.65.

Hypothèses biologiques : 346 potentielles associations !

- **Un récepteur particulier**



- **Directement au lymphocytes Th**



Validation : 41/ 56 des hypothèses testées biologiquement !

Conclusion

Les apports de cette présentation

- Un estimateur parcimonieux des coefficients :
  - Résultats théoriques : consistance en signe,
  - Simulations numériques.
- Des estimateurs de matrice de covariance
  - Dépendance de processus stationnaire
    - Résultats théoriques : vérification des hypothèses,
    - Études par simulations numériques,
  - Par blocs
    - Études par simulations numériques
- Applications :
  - à un problème d'écophysiologie végétale (métabolomique ciblée)
  - à un problème immunologique validation de nombreuses associations importantes

Perspectives

Pour aller plus loin

- Vers d'autres cas vérifiant les conditions de consistance en signe de notre estimateur :
  - le cas des $ARMA(p, q)$ (Haddad, 2004),
  - les matrices de covariance par blocs diagonaux.
- Adaptation d'autres matrice de design
  - **En pratique** : R package VariSel qui permet de
    - regrouper des coefficients (group-lasso),
    - fusionner des coefficients (fused-lasso).
  - **En théorie** : adaptation au cas multivarié du
    - group-lasso (Bach, 2008),
    - fused-lasso (Rinaldo et al., 2009).
  - **Application**
    - Prendre en compte le type de cellule dendritique dans le dialogue avec les lymphocytes Th
- Développer des tests pour trouver la meilleure modélisation de la dépendance

Merci !

Productions scientifique

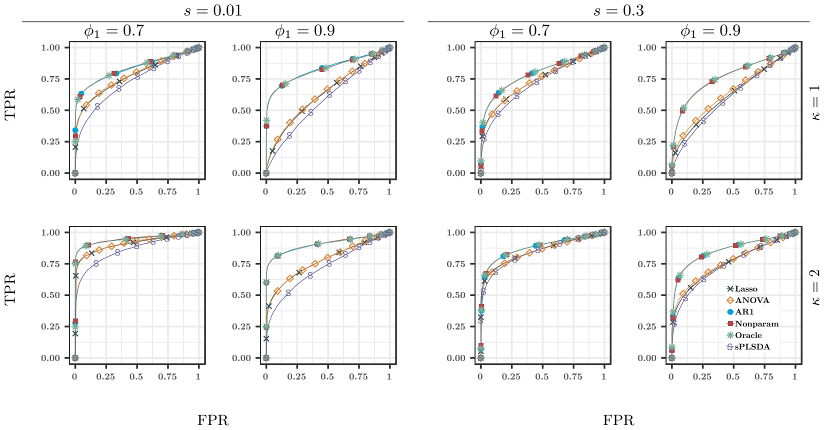
- **Article publiés**
  - Journal of Multivariate Analysis M. Perrot-Dockès, C. Lévy-Leduc, L. Sansonnet, J. Chiquet, *"Variable selection in multivariate linear models with high-dimensional covariance matrix estimation"* , 166 :78 – 97, 2018.
  - Statistical Applications in Genetics and Molecular Biology M. Perrot-Dockès, C. Lévy-Leduc, J. Chiquet, L. Sansonnet, M. Brégère, M.-P. Étienne, S. Robin, G. Genta-Jouve *"A variable selection approach in the multivariate linear model : An application to LC-MS metabolomics data"* 17(5), 2018.
  - Cell M. Grandclaudon*, M. Perrot-Dockès*, C. Trichot,* O. Mostafa-Abouzid, W. Abou-Jaoudé, F. Berger, P. Hupé, D. Thieffry, L. Sansonnet, J. Chiquet, C. Lévy-Leduc, V. Soumelis *A quantitative multivariate model of human dendritic cell-T helper cell communication.* , 2019
    ** : ces auteurs ont contribué de manière égale à cette publication*

- **Article soumis**
  M. Perrot-Dockès, C. Lévy-Leduc *"Estimation of large block structured covariance matrices : Application to "multi-omic" approaches to study seed quality"*

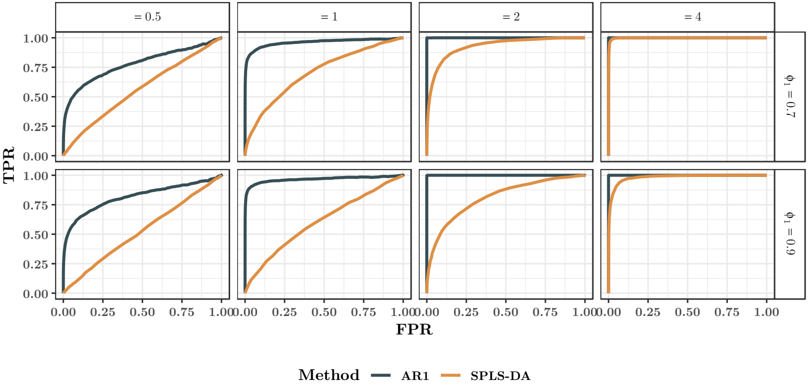
- **Chapitre de livre (à paraître prochainement)**
  Willey M. Perrot-Dockès, C. Lévy-Leduc *"Estimation of large block structured covariance matrices : Application to "multi-omic" approaches to study seed quality"*

- **Package R**
  - MultiVarSel disponible sur le CRAN.
  - BlockCov disponible sur le CRAN.
  - VariSel disponible sur github.

Comparaison courbe ROC



Comparaison dans le cas "classification"



$$|(\mathcal{X}^\top\mathcal{X})_{J^c,J}\{(\mathcal{X}^\top\mathcal{X})_{J,J}\}^{-1}\operatorname{sign}(\mathcal{B}_{\mathrm{J}})| \leq \mathbf{1}-\eta,$$

où l'inégalité est vrai pour tous les éléments. Notons que :

$$\begin{aligned}(\mathcal{X}^\top\mathcal{X})_{J,J} &= \{((\boldsymbol{\Sigma}^{-1/2})^\top \otimes \boldsymbol{X}\}^\top((\boldsymbol{\Sigma}^{-1/2})^\top \otimes \boldsymbol{X}))_{J,J}\\ &= (\boldsymbol{\Sigma}^{-1/2}(\boldsymbol{\Sigma}-1/2)^\top \otimes \boldsymbol{X}^\top\boldsymbol{X})_{J,J}\\ &= (\boldsymbol{\Sigma}^{-1} \otimes \boldsymbol{X}^\top\boldsymbol{X})_{J,J}.\end{aligned}$$

Donc : $S = \mathcal{X}^\top\mathcal{X} = \Sigma^{-1} \otimes X^\top X$.
$\|S_{J^c,J}(S_{J,J})^{-1}\operatorname{sign}(\mathcal{B}_{\mathrm{J}})\|_\infty \leq 1-\eta$,

Simulations numériques : choix de r

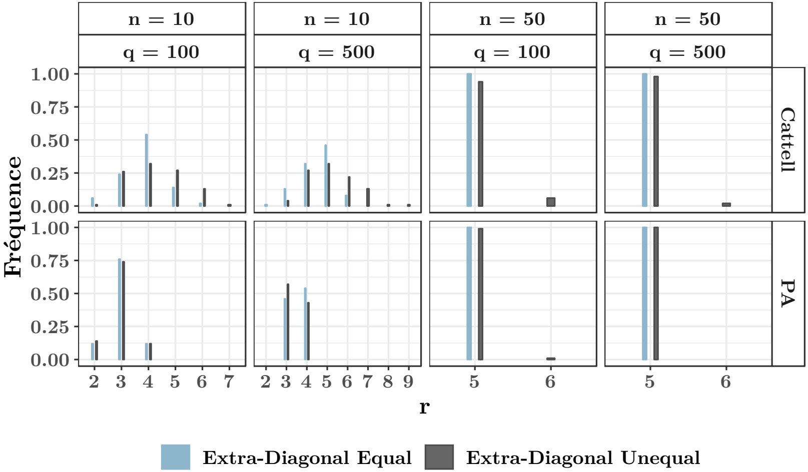


Figure – Choix de r en pratique ($k = 5$)

Sélection de variable : Comment choisir λ

1. Découper le jeux de données en 10 sous-groupes
   Soit $\mathcal{G}^v$ les données privées du v^e sous-groupe

2. Pour tout $\mathcal{G}^v$,
   - **validation croisée** pour sélectionner λ_{CV}.
   - **Stability selection** au niveau λ_{CV} avec N réplications
     $\rightarrow N_i^v$ le nombre de fois ou la variable i est sélectionnée dans $\mathcal{G}^v$

3. Garder les variables i telle que $F_i = \sum_{v=1}^{10} N_i^v / (10 \times N) >$ seuil

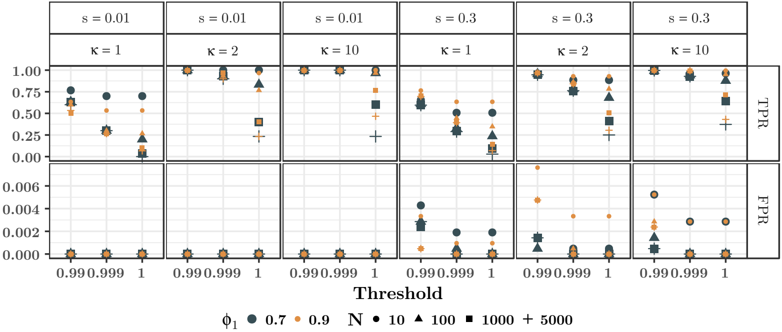


Figure – Influence du nombre de réplications N et du seuil.

État de l'art : les modèles à facteurs

- **Qu'est ce qu'un modèle à facteurs ?**

$$\boldsymbol{E}_i = f_i \boldsymbol{Z}_f^\intercal + \boldsymbol{U}_i, \forall i \in [\![1, n]\!]$$

  où

  - $\boldsymbol{E}_i$ est la ligne i de $\boldsymbol{E}$,
  - $\boldsymbol{Z}_f^\intercal$ est une matrice $k \times q$,
  - f_i est un vecteur iid de taille k,
  - $\boldsymbol{U}_i$ est un vecteur d'erreur de taille q (indep de f_i).

  Sous cette hypothèse d'indépendance on a :

$$\boldsymbol{\Sigma} = \boldsymbol{Z}_f^\intercal \mathrm{Cov}(f) \boldsymbol{Z}_f^\intercal + \boldsymbol{\Sigma}_u,$$

- **Gérer les modèles à facteurs**
  - Blum et al. (2016) : un estimateur parcimonieux de $\boldsymbol{B}_f$ donc de $\boldsymbol{\Sigma}$ lorsque $\forall i \in [\![1, n]\!]$, $(f_{i,1}, \ldots, f_{i,k}) \overset{iid}{\sim} \mathcal{N}(0, \boldsymbol{I})$.
  - Hosseini & Lee (2016) : un estimateur parcimonieux de $\boldsymbol{\Omega}$ à l'aide de modèle à facteur.