



HAL
open science

Apports de la modélisation causale dans l'évaluation des immunothérapies à partir de données observationnelles

Vahé Asvatourian

► **To cite this version:**

Vahé Asvatourian. Apports de la modélisation causale dans l'évaluation des immunothérapies à partir de données observationnelles. Santé publique et épidémiologie. Université Paris Saclay (COMUE), 2018. Français. NNT : 2018SACLS427 . tel-02357342

HAL Id: tel-02357342

<https://theses.hal.science/tel-02357342>

Submitted on 10 Nov 2019

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Apports de la modélisation causale dans l'évaluation des immunothérapies à partir de données observationnelles

Thèse de doctorat de l'Université Paris-Saclay
préparée à Université Paris-Sud

Ecole doctorale n°570 Santé publique (EDSP)
Spécialité de doctorat : Santé publique - Biostatistiques

Thèse présentée et soutenue à Villejuif, le 9 novembre 2018, par

M. VAHÉ ASVATOURIAN

Composition du Jury :

M. Jean Bouyer Directeur de recherche, Université Paris Saclay (INSERM U1018 CESP)	Président
M. Grégory Nuel Directeur de recherche, CNRS, LPSM (UMR CNRS 8001) Sorbonne Université	Rapporteur
M. Vivian Viallon Maître de conférences, Université de Lyon 1 (IARC)	Rapporteur
Mme Vanessa Didelez Professeure, Université de Bremen (Institut Leibniz)	Examinatrice
Mme Emilie Lanoy Docteur, Université Paris Saclay (INSERM U1018 CESP-OncoStat)	Directrice de thèse
M. Stefan Michiels Directeur de recherche, Université Paris Saclay (INSERM U1018 CESP-OncoStat)	Co-directeur de thèse

Remerciements

Aujourd'hui j'ai fini ma thèse, ou peut être hier je ne sais plus. j'ai reçu un courrier : « Thèse finie. Soutenance demain. ». Cela ne veut rien dire. C'était peut-être hier.

Pour cela, je tiens à remercier M. Jean Bouyer d'avoir accepté d'examiner mon travail et de présider mon jury de thèse. Je remercie également M. Vivian Viallon et Pr Grégory Nuel d'avoir accepté de rapporter ma thèse. Je les remercie pour leurs précieux commentaires et leurs propositions. I also would like to thank Pr Vanessa Didelez for having accepted to be part of the jury and for reviewing my work.

Mes plus respectueux remerciements et ma sincère gratitude vont sans nul doute à Émilie Lanoy et Stefan Michiels, mon duo de co-directeurs qui a su me donner l'opportunité de réaliser cette thèse dans les meilleures conditions possibles : des réunions très enrichissantes, des opportunités de présentations parfois tout près, en Écosse, Angleterre, Italie ou bien plus loin, en Australie et dans de nombreuses provinces dont l'énumération serait inutile et fastidieuse.

- Émilie, je te remercie de m'avoir introduit aux théories de l'inférence causale et des DAGs, mon analyse du monde en est à jamais affectée ! Merci pour ces "point thèse" passionnants et enrichissants qui ont su me m'éclairer tout au long. Tu as su m'encourager et me donner la confiance nécessaire pour réaliser ce projet jusqu'au bout. Toujours à l'écoute pour les blues de la thèse, j'ai été ravi d'être ton premier doctorant, je te remercie infiniment !
- Stefan, tu as rapidement su me mettre en confiance pour ce défi de thèse. C'est important de se sentir soutenu ! Merci pour tes remarques toujours très pertinentes et constructives qui m'auront permis de prendre du recul sur mon travail. Merci pour tout !

Un immense merci au Dr Ellen Benhamou pour m'avoir accueilli dans la bonne ambiance du service de biostatistiques et d'épidémiologie de Gustave Roussy¹.

Je remercie également Dr Sandrine Katsahian sans qui tout cela n'aurait (littéralement) pas pu être possible.

Je tiens à remercier Pr Philippe Leray pour nos échanges passionnants sur les réseaux Bayésiens et son inestimable aide pour le second axe de la thèse.

1. Et merci pour les brioches au chocolat !

J'adresse mes remerciements aux Dr Nathalie Chaput-Gras et Dr Clélia Coutzac pour leur temps passé à m'expliquer le contexte immuno et leurs inestimables avis sur mes problématiques de thèse.

Je souhaite également remercier l'EDSP et ses (anciens) piliers Audrey Bourgeois et Fabienne Renoirt qui sont d'une grande aide pour tous les doctorants de cette école.

Naturellement je remercie mes collègues² du service de biostatistiques et d'épidémiologie. Une dédicace spéciale à Nadège Munier et Françoise Terrier qui permettent le fonctionnement de la machine sans encombre. A tous les juniors qui font que l'on reste à chaque pause un peu plus longtemps pour discuter séries ou énigmes. Un grand merci à tous ceux qui m'ont soutenu pour le projet "francosphères" et que j'ai injustement fait travailler sans relâche mais en toute légalité. Aux doctorants avec qui on partage cette aventure, il y a les anciens qui nous montrent le chemin Béranger, Nils, Caroline, et ceux avec qui on partage cette expérience. Maritina aka *πριγκίπισσα*³, nous avons commencé la thèse en même temps et tu ne parlais pas français⁴. Je ne suis pas mieux car je n'arrivais pas à répondre à tes questions d'orthographe ou de grammaire. Je suis content qu'on ait partagé tous nos malheurs de codes et de publis et de je ne sais quoi. Bref je pense qu'un *ευχαριστώ πάρα πάρα πάρα πολύ*⁵ est nécessaire. Marguerite, tu mérites aussi ce petit paragraphe⁶, dans lequel je vais m'efforcer de ne pas trop faire de compliments⁷. Merci Marguerite Kandel sans qui rien de tout cela n'aurait pu être possible⁸. Merci également de m'avoir transmis tes bonnes manières de la haute sphère parisienne sans quoi mon expérience dans le XVIème n'aurait pu être complète!

Dans cette thèse, je n'ai pas seulement appris la recherche clinique, et c'est pourquoi je tiens à remercier Katty Malekzadeh pour avoir pris le temps de m'enseigner les subtilités du persan⁹.

A mes (si nombreux) collègues du bureau 101011 qui m'ont supporté au quotidien. Je remercie tout d'abord Silvia, Laureen et Nadir qui m'ont accueilli et m'ont permis de m'intégrer au sein de l'équipe. Nadir tu es celui qui m'aura côtoyé le plus longtemps, je te remercie pour toute ton aide et ton soutien¹⁰. Puis j'ai eu le plaisir d'accueillir Diena, qui malheureusement pour elle, a été mon terrain d'expérimentation pour les blagues vaseuses. Puis, vint le duo Manon aka Manouchka et Valérie aka Valoudy pour qui, ni les avions de papiers, les élastiques ou les calendriers de l'avent n'avaient de secrets.¹¹ ! Pour terminer, je remercie le trio Tasnim l'ingénieure informaticienne, M. Matthieu futur doctorant et Alicia la stagiaire qui, à défaut de me soutenir pour la rédaction du manuscrit¹², m'ont aidé à maintenir un climat de désespoir continu dans le bureau qui se conjuguait bien avec

2. Même ceux qui sont déjà partis.

3. Princesse en grec.

4. Un peu quand même mais c'est pour le tragique de la phrase !

5. Merci beaucoup beaucoup beaucoup, oui je sais, ça sonne moins bien en français les répétitions.

6. Non, elle ne m'a pas du tout forcé à le faire.

7. Elle n'aime pas ça mais en réclame, allez comprendre !

8. Non non c'est vrai, c'est elle qui m'a proposé l'idée de la citation du chapitre 1 et m'a copieusement nourri aux pains au chocolat et m'a trouvé un logement pour les derniers mois.

9. Je n'ai pas abandonné, je continuerai promis !

10. Je le dis pas devant les autres mais t'étais le meilleur coloc du bureau ;)

11. Non, elles n'ont pas passé leur temps à faire tout ça, bien entendu...

12. Non, je ne me suis pas trompé, vous avez bien lu.

l'humeur quotidienne rabat-joie mais indispensable de Matthieu¹³. Merci quand même à lui pour les chroniques matinales sur la NBA et à ses gazettes footballistique¹⁴, à Alicia pour toutes ses folles histoires sur sa campagne profonde¹⁵; et à Tasnim pour son humour si insolite, ainsi que ses regards noirs envoyés depuis ses trois écrans qui me forçaient à travailler¹⁶.

EDIT : Enfin au dernier arrivant Yves qui mérite le top du classement avec ses chouquettes fourrées à la crème de vanille.

En résumé, vous avez tous été des collègues de bureau formidables, je sais que je vais vous manquer mais c'est comme ça :)

Mais oui c'est clair, un grand merci à mes amis : aux Ninja turtles Léopold, Mika, Séda et Justine qui savent que l'excuse "désolé, je dois bosser ma thèse..." en est vraiment une ! A la reine du marais et du New Jersey Mme Astrid Sarkissian qui m'a appris qu'on ne naît pas parisien mais qu'on le devient ! Un grand merci également à mes collègues statisticiens de B3S qui m'ont soutenu durant ce long parcours, Ev, Gwendo, Nico, Christele, Lina et Ségo. Que la puissance et la robustesse soient avec vous ! A Anahide qui a connu les mêmes épreuves à la MEA. Enfin mes supporters de Lyon, Vahan et la michto, Gevorg jan, Nathan, Lina et Joseph&2chickens, Sassoun, Léo et Kevin qui bossent sur la nucléarité ainsi que la congolexicomatization des lois du marchés des rollers, mais ça, c'est un autre débat.

Sans oublier le traditionnel "rien n'aurait été possible" sans le soutien de ma famille¹⁷. Je remercie mes parents qui m'ont toujours soutenu et poussé à réaliser mes projets, mes deux frères qui m'ont toujours poussé dans le vrai sens du terme et mes deux ravissantes nièces qui me poussent à bout¹⁸. Vraiment, merci pour tout.

Ուրոյն էի աւելի որ շար շար երախտապարտ էմ, միշտ օգնել եք իմ կյանքում կամ աշխատանքի մեջ : Շար ուրախ եմ ձեզ հետ, հազար պաշիկներ :)¹⁹

Enfin, celle qui m'a soutenu tout du long vaillamment, un grand merci à Sofia qui n'a cessé de m'encourager pour arriver jusqu'au bout.

Տοράκι μου, σε ευχαριστώ πάρα πολύ για όλα όσα έκανες. Ήσουν πάντα εκεί για να με ενθαρρύνεις και να με στηρίζεις στις δύσκολες στιγμές. Δεν ξέρω τι θα είχα κάνει χωρίς εσένα, σε ευχαριστώ.²⁰

13. Avec 2 "t" sinon ça l'agace.

14. Qui lui ont permis d'oublier Alice

15. Et accessoirement d'avoir relu et corrigé ma thèse. Merci !

16. Et à son délicieux gratin qu'elle a essayé de faire passer pour un tajine...

17. Vartouhi t'es dedans aussi.

18. Non, en vrai je leur dédie cette thèse !

19. Désolé pas de traduction, c'est privé.

20. Non mais c'est privé aussi ça dis donc, petit curieux va !

Abréviations

ACE : Average Causal Effect
AIC : Akaike Information Criterion
BDeu : Bayesian Dirichlet Equivalent Uniform
BGeu : Bayesian Gaussian Equivalent Uniform
BIC : Bayesian Information Criterion
COPC : Algorithme Chronologically ordered PC
CPDAG : Completed Partially Acyclic Graphe (DAG partiellement dirigé)
CStaR : Causal Stability Ranking
DAG : Directed Acyclic Graph (Graphe acyclique dirigé)
DynCOPC : Dynamique COPC
DR(c) : Différence de Risque (causale)
ERC : Essai Randomisé Contrôlé
IDA : Intervention calculus when the DAG is Absent
MAR : Missing at Random
MCAR : Missing Completely At Random
MNAR : Missing Not AT Random
OR(c) : Odds Ratio (causal)
PC : Algorithme Peter-Clarks
PCER : Per Comparison Error Rate
RB : Réseau Bayésien
RBD : Réseau Bayésien Dynamique
RR(c) : Risque Relatif (causal)
SHD : Structural Hamming Distance
SID : Structural Intervention Distance
VAR : Vector AutoRegressive

Productions scientifiques

Articles

- Publié

Asvatourian.V, Coutzac.C, Chaput.N, Robert.C, Michiels.S, Lanoy.E, 2018. Estimating causal effects of repeated multi-dimensional biomarkers in an observational setting. BMC Med. Res. Methodol.

- En cours d'écriture

Asvatourian.V, Leray.P, Michiels.S, Lanoy.E, 2018. Integrating expert's knowledge constraint of time dependent exposures in Bayesian networks structure learning. Soumis dans la revue Artificial journal in medicine.

Asvatourian.V, Coutzac.C, Chaput.N, Robert.C, Michiels.S, Lanoy.E, 2018. A new framework for elicitation and acquisition of knowledge from experts in structure learning : an application study in immu-oncology.

- Annexes

Chaput, N., Lepage, P., Coutzac, C., Soularue, E., Le Roux, K., Monot, C., Boselli, L., Routier, E., Cassard, L., Collins, M., Vaysse, T., Marthey, L., Eggermont, A., Asvatourian, V., Lanoy, E., Mateus, C., Robert, C., Carbonnel, F., 2017. Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. Ann. Oncol. 28, 1368–1379. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx108>

C. Coutzac, J.M. Jouniaux, A. Paci, D. Mallardo, A. Seck, V. Asvatourian, L. Cassard, P. Saulnier, L. Lacroix, P-L. Woerther, A. Vozy, M. Desbois, K. Fizazi, C. Mateus, L. Boselli, J. Grivel, E. Soularue, P. Lepage, F. Carbonnel, PA. Ascierto and C. Robert, N. Chaput Systemic short chain fatty acids are associated with resistance to CTLA-4 blockade in melanoma patients (soumis)

Communications

- Orales

ISCB 2015, Birmingham, Angleterre

Asvatourian.V, Michiels.S, Lanoy.E, Extension of missingness graph to repeated measurements of multi-dimensional markers

GDR 2016, Lyon, France

Asvatourian.V, Michiels.S, Lanoy.E, Estimation d'effets causaux à partir de données longitudinales en grande dimension : cas du mélanome métastatique

EPICLIN 2017 ST-Étienne, France

Asvatourian.V, Michiels.S, Lanoy.E, Extension des missingness graphs au données répétées dans un contexte de marqueurs multidimensionnel

GDR 2017, Bordeaux, France

Asvatourian.V, Michiels.S, Lanoy.E, Intégration du savoir de l'expert dans l'apprentissage des réseaux Bayésiens dans le cas des données longitudinales.

ISCB 2018, Melbourne, Australie

Asvatourian.V,Leray.P Michiels.S, Lanoy.E, Integrating expert's knowledge constraint of time dependent exposures in Bayesian networks structure learning

- Affichées

UKCIM 2016, Londres, Angleterre

Asvatourian.V, Michiels.S, Lanoy.E, Estimating high-dimensional causal effects from repeated measures in metastatic melanoma

IMCS "graphical models" 2017, Edimbourg, Écosse

Asvatourian.V, Michiels.S, Lanoy.E, Estimating high-dimensional causal effects from repeated measures in metastatic melanoma

EuroCIM 2018, Florence, Italie

Asvatourian.V,Leray.P, Michiels.S, Lanoy.E, Integrating expert's knowledge constraint of time dependent exposures in Bayesian networks structure learning

Table des figures

1	Cycle cancer-immunité (Chen and Mellman, 2013).	2
2	Checkpoint-immunité (Drake et al., 2014).	3
3	Effets des marqueurs pronostiques (a), prédictifs (b) et la combinaison des deux (c).	4
4	Vue d'ensemble de la thèse avec les dépendances inter-chapitres.	6
1.1	Trois simples graphes.	9
1.2	Exemples de graphes cycliques(a) et acycliques(b).	10
1.3	Un DAG représentant les dépendances entre 5 variables.	11
1.4	Un CPDAG (a) et sa <i>classe équivalente de Markov</i> (b,c,d) et un DAG n'appartenant pas à la <i>classe équivalente de Markov</i> (e).	13
1.5	Illustration de la dépendance d'ordre.	24
1.6	Exemples de CPDAGs avec un SHD, sensibilité et spécificité différents. . .	33
1.7	Exemples de CPDAGs avec un SHD identiques mais un SID différent. . . .	34
2.1	Illustration du paradoxe de Simpson avec C la taille des calculs, T l'allocation du traitement, Y la guérison liée au traitement et U des facteurs non mesurés.	43
2.2	Illustration d'une expérience interventionnelle où le facteur expérimental est contrôlé avec $T = t$ et Y l'évènement d'intérêt.	43
2.3	Biais de sélection dans les études cas-témoins.	46
2.4	Biais du volontaire sain dans les études exposés/non-exposés. La variable C représente le consentement de participation, E représente l'exposition, Y l'évènement, U les antécédents et L les médiateurs connus pour l'exposition à E	47
2.5	Un modèle causal \mathcal{M} avec le DAG \mathcal{G} et les SEM associées.	51
2.6	Un modèle causal \mathcal{M}' avec le DAG \mathcal{G}' et les SEM associées.	52
2.7	Un graphe représentant le critère <i>front-door</i>	55
2.8	Effet de la variable $X = x$ médié par M^x sur Y^x	57
2.9	Illustration de la méthode IDA. La première étape est un algorithme d'apprentissage pour trouver le CPDAG puis les effets causaux sont estimés à partir des DAGs de la <i>classe équivalente de Markov</i>	59
2.10	Un CPDAG et sa <i>classe équivalente de Markov</i>	60
3.1	Relations d'Allen.	67
3.2	Illustration d'un Réseau Bayésien dynamique (RBD) avec le modèle initial(a), le modèle de transition (b).	68
3.3	Illustration d'un Réseau Bayésien dynamique (RBD) d'ordre $l = 3$	70
3.4	Illustration d'un Réseau Bayésien dynamique (RBD) d'ordre $l = 3$ sans flèches intra-temporelles.	71

3.5	Un exemple de RBDns avec les composants <i>temps de transition</i> t_1, t_2 , ainsi que les ensembles de changements d'arêtes δg_1 et δg_2 . Les arêtes qui sont ajoutées par rapport au temps précédent sont plus épaisses et celles qui vont disparaître au temps suivant sont représentées en pointillés (Robinson and Hartemink, 2010).	72
3.6	Exemple de DAG <i>statique</i> avec des mesures répétées.	73
3.7	Etat du squelette durant l'étape d'apprentissage.	76
3.8	Sous ensemble du CPDAG final pour le modèle 3 estimés à partir du PC-stable. L'épaisseur des flèches est proportionnelle à leur fréquence.	83
3.9	Histogramme des effets causaux pour les biomarqueurs sur le décès, la progression et la toxicité pour le modèle 2 sur 300 runs. Les lignes en traits pleins et hachurés représentent respectivement la densité de Kernel pour les biomarqueurs avec un PCER $> 0.5\%$ et un PCER $\leq 0.5\%$	84
3.10	Histogramme des effets causaux pour les biomarqueurs sur le décès, la progression et la toxicité pour le modèle 3 sur 300 runs. Les lignes en traits pleins et hachurés représentent respectivement la densité de Kernel pour les biomarqueurs avec un PCER $> 0.5\%$ et un PCER $\leq 0.5\%$	85
4.1	Schéma de la méthode d'Heckerman (Heckerman et al., 1995) avec en (a) la vraie structure, (b) un réseau a priori défini par un expert, (c) les données issues de la vraie structure et (d) le réseau appris du réseau a priori et des données. Les arêtes qui sont ajoutées, supprimées ou inversées par rapport à la vraie structure sont indiquées respectivement par A (added), D (deleted) et R (reversed).	92
4.2	illustration de la méthode interactive de (Masegosa and Moral, 2013).	95
4.3	Illustration de l'exemple avec en (a) le vrai DAG, le graphe non dirigé suivant un modèle VAR d'ordre 1 en (b) et le graphe non dirigé avec opinions d'experts en (c).	98
4.4	Distance d'Hamming standardisée pour les algorithmes $COPC_{expert}$ et $DynCOPC_{expert}$ selon le pourcentage d'information a priori utilisé.	104
5.1	Instructions pour le remplissage du questionnaire (Richardson and Domingos, 2003).	111
5.2	Tableau de taille $p \times (p - 1)$ à remplir par les experts dans l'étude de Flores (Flores et al., 2011).	112
5.3	Tableau de taille $\frac{p \times (p - 1)}{2}$ à remplir par les experts dans l'étude d'Amirkhani (Amirkhani et al., 2017). Les possibilités de remplissage sont \rightarrow , \leftarrow ou \leftrightarrow	113
5.4	Maximisation et optimisation de l'information d'une relation entre 3 biomarqueurs CD4 naïf et 3 biomarqueurs CD4 effecteur (CD4 naïf \rightarrow CD4 effecteur).	115
5.5	Illustration de la liste déroulante remplie par les experts avec la sélection des biomarqueurs (a) et de la confiance (b).	116
5.6	Capture d'écran issue de GEPHI de la représentation du DAG de transition $t \rightarrow t + 1$ estimé sans l'incorporation d'information a priori. La taille et la couleur des noeuds sont proportionnelles au nombre de connexions (entrantes et sortantes). Seules les flèches avec une fréquence supérieure à 20% sont présentes dans le graphe.	117

5.7	Capture d'écran issue de GEPHI de la représentation du DAG de transition $t \rightarrow t + 1$ estimé avec l'incorporation d'information a priori. La taille et la couleur des noeuds sont proportionnelles au nombre de connexions (entrantes et sortantes). Seules les flèches avec une fréquence supérieure à 20% sont présentes dans le graphe.	118
5.8	Capture d'écran issue de GEPHI de la représentation du DAG de transition $t \rightarrow t + 1$ estimé avec l'incorporation d'information a priori avec un score de 7 pour l'information portant sur la présence d'une flèche et de 3 pour l'absence de flèche. La taille et la couleur des noeuds sont proportionnelles au nombre de connexions (entrantes et sortantes). Seules les flèches avec une fréquence supérieure à 20% sont présentes dans le graphe.	120
6.1	Relations d'Allen.	127
6.2	Illustration de l'association au sein d'une modèle VAR d'ordre 2.	128
D.1	Un m-graphe présentant la condition MCAR.	166
D.2	Un m-graphe présentant la condition MAR.	167
D.3	Des modèles MNAR représenter par (a) quand la variable sur laquelle il faut ajuster a également des données manquantes, ou quand une variable non-observée est liée à la variable et sa cause. (b) présente un exemple où la variable sur laquelle il faut ajuster pour bloquer le chemin entre X^+ et R_x a également des données manquantes, et de ce fait la condition MAR ne tient plus. Dans la figure D.3(c), MNAR correspond à une situation où la variable manquante est liée à sa cause par le biais d'une variable non mesurée U. . .	168
D.4	m-graphe représentant le cas MCAR dans le contexte de données multidimensionnelles répétées.	168
D.5	m-graphe représentant le cas MAR dans le contexte de données multidimensionnelles répétées.	169
D.6	m-graphe représentant le cas MNAR dans le contexte de données multidimensionnelles répétées.	170

Liste des tableaux

2.1	Efficacité en fonction de la taille des calculs (Charig et al., 1986).	42
2.2	Classement des preuves selon le type d'études (HAS, 2013b).	44
3.1	Moyennes des sensibilités, spécificités et SHD pour les algorithmes PC-stable et COPC-stable.	79
3.2	Modèles biologiques représentant les différents niveaux du système immunitaire.	81
3.3	Nombre moyen d'arêtes (et) en fonction de la version de l'algorithme ainsi que du modèle biologique sur 500 runs.	82
3.4	Probabilité d'avoir une certaine <i>ambiguïté</i> \hat{a} pour un biomarqueur avec un niveau d'alpha à 0.02 selon la version de l'algorithme.	83
3.5	Top 10 de biomarqueurs immunologiques avec un PCER < 0.5% dans le modèle 2. Le nombre suivant la lettre v indique le numéro de visite. Les indices réfèrent les biomarqueurs communs. Plus de détails sont disponibles dans l'annexe E.	86
4.1	Intervalle des paramètres π_1 et π_2 pour chaque niveau d'expertise.	100
4.2	Moyennes des distances de Hamming standardisées en fonction des différents algorithmes à partir de 500 DAG aléatoires de 20 noeuds et $\alpha = 0.05$. Les valeurs en gras et soulignées sont les distances de Hamming inférieures à COPC et DYnCOPC respectivement.	103
4.3	Moyennes du nombre et pourcentage de (vraies) arêtes dirigées ou enlevées par les contraintes d'experts par visite.	105
5.1	Top 10 des biomarqueurs en fonction du degré (connexions entrantes et sortantes) dans les DAGs estimés avec et sans information a priori. Le score pour une présence de flèche est de 10 et 0 pour une absence de flèches.	119
5.2	Top 10 des biomarqueurs en fonction du degré (connexions entrantes et sortantes) dans les DAGs estimés avec information a priori et avec différents scores.	121
B.1	Erreur quadratique moyenne des biomarqueurs avec un vrai effet. Les paramètres du scénario étaient $p = 20$, $n_{visite} = 4$, $n_{obs} = 1000$ et $\alpha = 0.02$	155
B.2	Erreur quadratique moyenne des biomarqueurs avec un vrai effet. Les paramètres du scénario étaient $p = 20$, $n_{visite} = 4$, $n_{obs} = 1000$ et $\alpha = 0.2$	155
B.3	Erreur quadratique moyenne des biomarqueurs avec un vrai effet. Les paramètres du scénario étaient $p = 20$, $n_{visite} = 4$, $n_{obs} = 50$ et $\alpha = 0.02$	156
B.4	Erreur quadratique moyenne des biomarqueurs avec un vrai effet. Les paramètres du scénario étaient $p = 20$, $n_{visite} = 4$, $n_{obs} = 50$ et $\alpha = 0.2$	156

B.5	Erreur quadratique moyenne des biomarqueurs avec un vrai effet. Les paramètres du scénario étaient $p = 20$, $n_{visite} = 6$, $n_{obs} = 1000$ et $\alpha = 0.02$. . .	157
B.6	Erreur quadratique moyenne des biomarqueurs avec un vrai effet. Les paramètres du scénario étaient $p = 20$, $n_{visite} = 6$, $n_{obs} = 1000$ et $\alpha = 0.2$	157
B.7	Erreur quadratique moyenne des biomarqueurs avec un vrai effet. Les paramètres du scénario étaient $p = 20$, $n_{visite} = 6$, $n_{obs} = 50$ et $\alpha = 0.02$	158
B.8	Erreur quadratique moyenne des biomarqueurs avec un vrai effet. Les paramètres du scénario étaient $p = 20$, $n_{visite} = 6$, $n_{obs} = 50$ et $\alpha = 0.2$	158
C.1	Description des biomarqueurs du modèle 1. Le nombre suivant v fait référence aux nombres de visites.	159
C.2	Description des biomarqueurs du modèle 2. Le nombre suivant v fait référence aux nombres de visites.	160
C.3	Description des biomarqueurs du modèle 3. Le nombre suivant v fait référence aux nombres de visites.	161
E.1	Biomarqueurs avec un PCER $\leq 0.5\%$ dans le modèle 2. Le nombre suivant v fait référence au numéro de visite.	171
E.2	Biomarqueurs avec un PCER $\leq 0.5\%$ dans le modèle 3. Le nombre suivant v fait référence au numéro de visite.	172
F.1	Moyennes des distances de Hamming standardisées en fonction des différents algorithmes à partir de 500 DAG aléatoires de 20 noeuds et $\alpha = 0.01$. Les valeurs en gras et soulignées sont les distances de Hamming inférieures à COPC et DYnCOPC respectivement.	173

Liste des Algorithmes

1.1	Algorithme hill-climbing.	19
1.2	Algorithme IC.	20
1.3	Algorithme PC (Spirtes et al., 1993).	21
1.4	Étape 1 de l'algorithme PC.	22
1.5	Algorithme Conservative PC (CPC).	27
1.6	Étape 1 de l'algorithme PC-stable.	28
1.7	Algorithme Max-Min Hill-Climbing (MMHC).	29
1.8	Distance structurelle de Hamming (SHD).	32
2.1	IDA.	60
3.1	Étape 1 de l'algorithme COPC-stable.	75
4.1	Construction du CPDAG à partir de contraintes d'experts.	91
4.2	Étape ajoutée au COPC pour prendre en compte les RBDs.	96
4.3	Étape pour la conversion des opinions d'experts en un ensemble de contraintes.	97
4.4	Étape 1 de l'algorithme DynCOPC.	99

Table des matières

Remerciements	i
Abréviations	v
Productions scientifiques	vii
Liste des figures	ix
Liste des tableaux	xii
Liste des algorithmes	xv
Introduction générale	1
1 Définition et apprentissage des réseaux Bayésiens	7
1.1 Introduction	8
1.2 Théorie des graphes	8
1.2.1 Définitions et notations	8
1.2.2 Indépendances et critères graphiques	10
1.2.3 Réseaux Bayésiens	13
1.3 Apprentissage des réseaux Bayésiens	16
1.3.1 Méthodes <i>score-based</i>	16
1.3.2 Méthodes <i>constraint-based</i>	20
1.3.3 Méthodes <i>hybrides</i>	28
1.3.4 Cas des variables latentes	29
1.3.5 Apprentissage actif	30
1.4 Critères d'évaluations	30
1.4.1 Comparaison des distributions	31
1.4.2 Comparaison de la structure des graphes	31
1.4.3 Approche mixte : performances inférentielles	33
1.5 Conclusion	34
2 Inférence causale	37
2.1 Introduction	38
2.2 La causalité : entre philosophie et sciences	38
2.2.1 Un début d'histoire	38
2.2.2 Une définition plus moderne	39
2.2.3 Association versus causalité	41
2.2.4 La causalité moderne en recherche clinique	44
2.3 Graphes et effets causaux	50
2.3.1 Équations structurelles et interventions	51
2.3.2 Identification et estimation des effets causaux	52

2.3.3	Effets directs et indirects	57
2.4	Effet causal en l'absence du vrai DAG	58
2.4.1	IDA	58
2.4.2	CStaR	61
2.5	Conclusion	62
3	Apprentissage d'expositions dépendantes du temps	65
3.1	Introduction	66
3.2	Réseaux Bayésiens et temps	66
3.2.1	Hypothèses	66
3.2.2	Réseaux Bayésiens dynamiques	68
3.3	Chronologically ordered PC-algorithme (COPC)	72
3.3.1	Intuition	72
3.3.2	Proposition	74
3.3.3	Effet causal	75
3.4	Étude de simulation	77
3.4.1	Génération des données	77
3.4.2	Scénarios	79
3.4.3	Résultats	79
3.5	Application	80
3.5.1	Contexte	80
3.5.2	Représentation	81
3.5.3	Données manquantes	81
3.5.4	Résultats	82
3.6	Discussion	84
3.7	Conclusion	88
4	Intégration du savoir de l'expert	89
4.1	Introduction	90
4.2	Revue de la littérature	91
4.3	Méthode	95
4.3.1	Notations	95
4.3.2	Extension aux réseaux Bayésiens dynamiques	96
4.3.3	Intégration du savoir	97
4.4	Étude de simulation	98
4.4.1	Opinions d'experts	99
4.4.2	Génération des données	100
4.4.3	Scénarios	101
4.4.4	Critères de jugements	102
4.4.5	Résultats	102
4.5	Discussion	104
4.6	Conclusion	107
5	Elicitation du savoir de l'expert en immunologie	109
5.1	Introduction	110
5.2	Information a priori dans l'apprentissage des graphes	110

5.2.1	Recueil des avis d'experts	110
5.2.2	Base de données issues d'experts	113
5.3	Méthodes	114
5.3.1	Marqueurs et mesures	114
5.3.2	Questionnaire	114
5.3.3	Base de données d'experts	115
5.3.4	Application aux données	116
5.4	Résultats	116
5.4.1	Savoir d'experts	116
5.4.2	DAGs	117
5.4.3	Analyse de sensibilité	118
5.5	Discussion	119
5.6	Conclusion	123
6	Discussion générale	125
6.1	Rappel des résultats	125
6.2	Flèches et découpage du temps	127
6.3	Contraindre le savoir	128
6.4	Effets causaux et décisions cliniques	129
	Conclusion générale	131
	Bibliographie	132
	Annexes	152
A	Correction de Firth	153
B	Erreur quadratique moyenne des vrais effets causaux	155
C	Description des biomarqueurs de l'étude GOLD	159
D	Données manquantes et modèles graphiques	163
E	Estimation de l'effet médian des biomarqueurs	171
F	Distance de Hamming	173
G	Article publié dans BMC Medical Research Methodology	175
H	Article soumis dans Artificial intelligence in medicine	189
I	Working paper du chapitre 5	219

Introduction générale

*Victoriae mundis et mundis lacrima.
Bon, ça ne veut absolument rien dire,
mais je trouve que c'est assez dans le
ton.*

Le roi Loth / Kaamelott

Motivations

Historiquement, l'utilisation de traitements modifiant le système immunitaire a fait ses preuves au travers de la vaccination comme le célèbre vaccin contre la variole, puis un peu plus tard contre la rage avec Louis Pasteur. Cependant, face à des nouvelles pathologies comme le cancer, les vaccins se sont révélés inefficaces (Rodríguez-Cerdeira et al., 2017), laissant pour seuls traitements la chimiothérapie ou la chirurgie, bien que très peu efficaces aussi dans certains cancers. En quelques chiffres, le cancer a représenté en France entre 2004 et 2008, la première cause de décès chez l'homme (33%) et la deuxième cause chez les femmes (24%). Au total, le nombre de décès attribuable au cancer s'élève à environ 150000 en 2015 pour environ 385000 nouveaux cas détectés dont les 4 cancers les plus fréquents en France sont le cancer de la prostate (71000 cas), du sein (53000 cas), du côlon (40500 cas) et du poumon (39500 cas) respectivement (INCa, 2016). Les chimiothérapies, la chirurgie et les thérapies ciblées ont longtemps été considérées comme seuls traitements efficaces, seulement elles restent sans résultats dans certains types de cancer. Depuis 2010, des nouveaux traitements appelés immunothérapies et ciblant le système immunitaire ont montré une plus grande efficacité dans le mélanome métastatique (Robert et al., 2011; Hodi et al., 2010), le cancer de la prostate (Carosella et al., 2015) ainsi que dans les cancers du poumon et du rein (Drake et al., 2014; Dammeijer et al., 2016). Le but de l'immunothérapie est d'amorcer, amplifier ou inhiber le cycle cancer-immunité par différentes voies comme

illustré dans la figure 1.

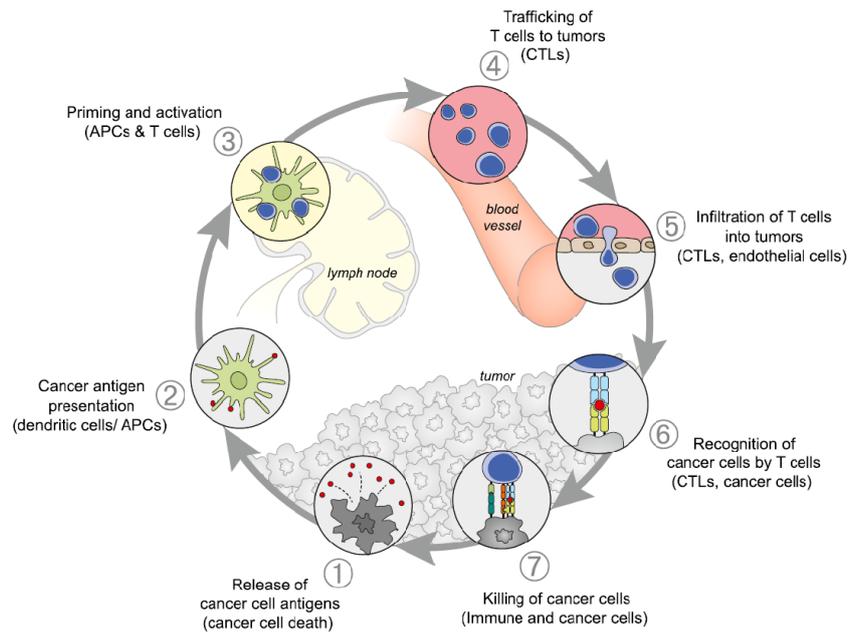


FIGURE 1 – Cycle cancer-immunité (Chen and Mellman, 2013).

Les voies immunothérapeutiques les plus utilisées interviennent principalement dans l'étape 3 de la figure 1. Il s'agit des liaisons CTLA-4 et PD-1 des cellules cancéreuses et des cellules du système immunitaire appelées cellules T cytotoxiques comme schématisées dans la figure 2. Les cellules T cytotoxiques qui sont responsables de la mort des cellules cancéreuses, sont inhibées par celles-ci lors des liaisons entre les récepteurs CTLA-4/B7 et les récepteurs B7/PD-L1. En effet, l'activation de ces récepteurs tend à diminuer la réponse des cellules T. C'est alors que les immunothérapies telles que les anti CTLA-4 ou anti PD-1 bloquent ces liaisons et donc empêchent la diminution de la réponse naturelle du système immunitaire (Drake et al., 2014; Niezgodna and Al, 2015). Des combinaisons d'immunothérapies ciblant différents récepteurs ont été développées notamment dans le mélanome métastatique où les immunothérapies ont montré la plus grande efficacité (Niezgodna and Al, 2015; Chinai et al., 2015). Malheureusement, ces traitements ne sont pas bénéfiques pour tous les patients car seulement 1 patient sur 5 traités avec ces immunothérapies (ipilimumab) pour un mélanome métastatique montre une augmentation de la survie à long terme (3 ans) (Schadendorf et al., 2015); et 8 à 22% des patients traités ont montré des toxicités telles que des colites (Garbe et al., 2011; Gupta et al., 2015). Il convient alors de chercher des marqueurs chez ces patients permettant d'identifier quel traitement serait le plus adapté.

Cette méthode d'identification des traitements en fonction des caractéristiques des patients est communément appelée « médecine personnalisée » ou « médecine stratifiée ». Elle est utilisée en cancérologie pour identifier des sous groupes de patients qui ne répondaient qu'à certains types de thérapies. Ces groupes sont définis à l'aide de « biomarqueurs », qui représentent une caractéristique mesurable et qui reflètent des processus biologiques normaux ou pathologiques. Ils peuvent être de natures différentes mais les plus explorés sont les biomarqueurs génomiques (analyse des profils d'expression d'ADN), transcriptomiques (analyse des profils d'expression d'ARN), protéomiques (analyse d'expression des protéines), métaboliques (analyse des profils d'expressions des métabolites) ou bien immunologiques (analyse d'expression du système immunitaire).

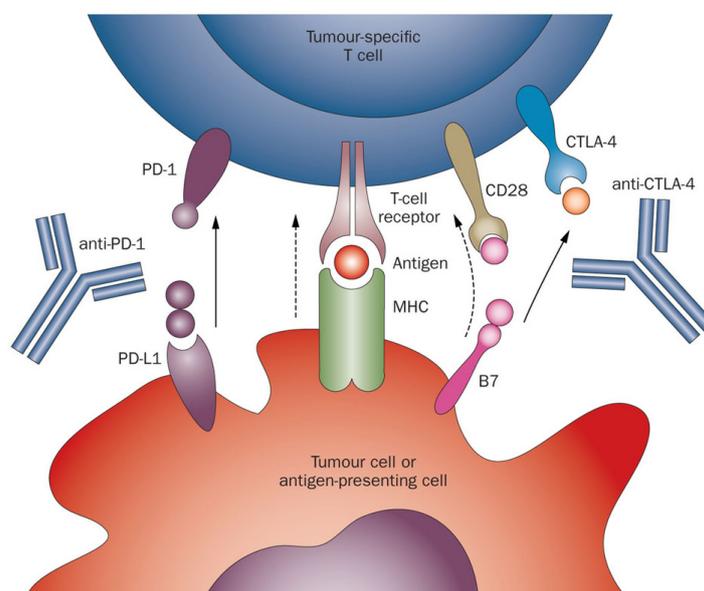


FIGURE 2 – Checkpoint-immunité (Drake et al., 2014).

Les biomarqueurs peuvent présenter différents effets causaux. Un biomarqueur est défini comme pronostique s'il a un effet sur le devenir des patients et s'il permet de classer les patients selon leur niveau de risque (i.e. élevé ou faible) indépendamment du traitement. Dans la figure 3a, la présence du biomarqueur pronostique permet d'identifier des patients avec un meilleur pronostic sur l'évènement d'intérêt que ceux-ci aient pris le traitement standard ou expérimental. Un biomarqueur prédictif permet de prédire la réponse à un traitement (figure 3b). On peut observer soit une interaction qualitative soit quantitative entre l'effet du traitement et l'effet du biomarqueur. Les biomarqueurs prédictifs permettent d'identifier qui traiter ou quels patients bénéficient le plus de l'effet du traitement. Dans certains cas, le

marqueur peut être pronostique et prédictif (figure 3c).

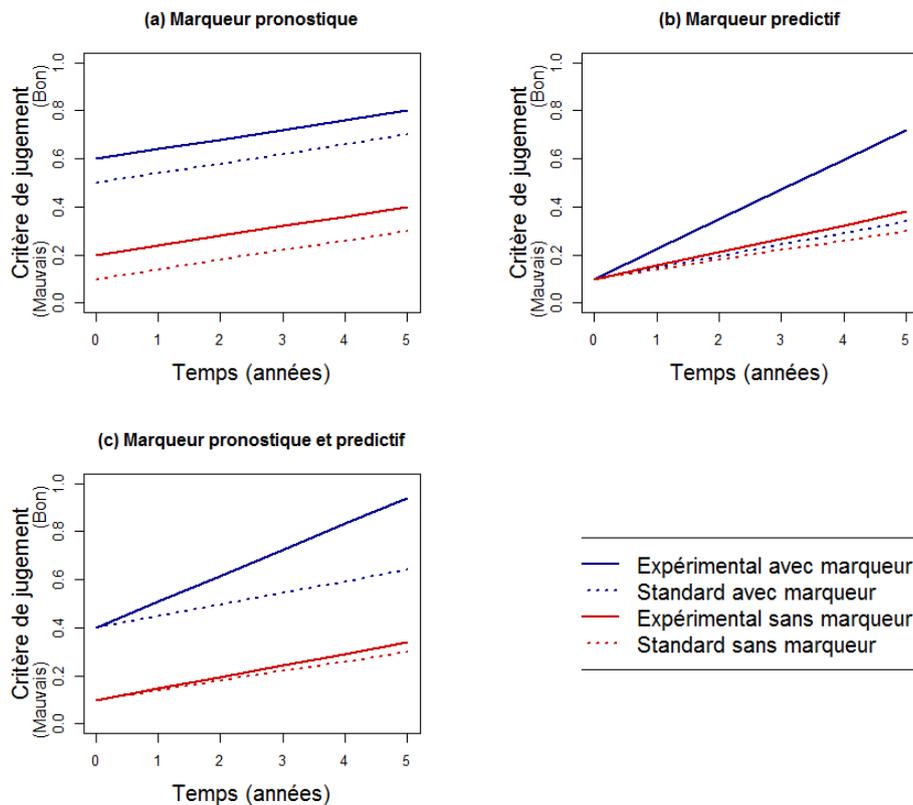


FIGURE 3 – Effets des marqueurs pronostiques (a), prédictifs (b) et la combinaison des deux (c).

Les immunothérapies agissent sur le système immunitaire, les marqueurs immunologiques mesurés à l'initiation et sous immunothérapies peuvent être évalués pour identifier des marqueurs associés au devenir des patients. Pour identifier l'effet d'un traitement, d'un marqueur prédictif de l'effet du traitement ou d'un marqueur précoce de l'effet du traitement, le design expérimental est la méthodologie de référence. Ainsi, le tirage au sort permet d'obtenir des groupes qui ne diffèrent que par l'exposition du traitement. C'est ainsi la méthode de référence pour valider la valeur prédictive d'un marqueur (Sargent et al., 2005; Buyse et al., 2011) ou sa valeur en tant que critère de substitution d'un critère de jugement du devenir des patients. Néanmoins les essais cliniques contrôlés peuvent parfois être irréalisables car pas éthiques, chronophages ou bien nécessitant trop de ressources financières pour tester des centaines de biomarqueurs. Dans ces cas là, les études observationnelles sont souvent les seules ressources possibles et utilisables. Dans le plus parfait essai clinique expérimental, l'association mesurée peut être interprétée comme une cause (Hernán and Robins, 2006); en l'absence de données expérimentales obtenues après tirage au sort, il est difficile d'interpréter

ter un effet d'intervention (Akobeng, 2005).

La théorie de l'inférence causale (Pearl, 2000, 2009; Greenland et al., 1999; Robins et al., 2000; Hernán and Robins, 2018) s'est développée afin d'identifier des effets causaux à partir de données observationnelles. Beaucoup utilisée en pharmaco-épidémiologie, cette méthode peut être appliquée sous l'hypothèse que toutes les relations entre les variables sont connues. Cette hypothèse peut être vérifiée dans les travaux d'épidémiologie où le nombre de facteurs de variables est souvent inférieur à 20. Cependant dans notre contexte, le nombre de biomarqueurs est supérieur à 100 et il est alors impossible de représenter l'ensemble des relations car aucun expert ne peut toutes les connaître. Dans ces conditions, des méthodes comme l'IDA (Intervention calculus when the DAG is absent) basées sur l'apprentissage de structure ont été développées pour estimer les effets causaux en l'absence de DAG (graphe acyclique dirigé) (Maathuis et al., 2009). Cette méthode est divisée en deux étapes : (1) un algorithme d'apprentissage de structure est employé pour trouver le DAG qui correspond aux données et (2) les effets causaux sont estimés à partir du DAG appris. Ces algorithmes d'apprentissage ont largement été développés dans le cas de variables mesurées à un seul temps (Daly et al., 2011; Neapolitan, 2004) et appliquées plus particulièrement aux données génomiques. Quelques extensions de ces algorithmes ont été proposées dans le cas de données répétées, sous l'hypothèse que les effets entre les biomarqueurs étaient constants au cours du temps (Opgen-Rhein and Strimmer, 2007). Cette hypothèse très forte n'est pas toujours vérifiée en immunologie de surcroît lorsqu'un patient est sous traitement. Les cellules cancéreuses et l'immunothérapie modifiant l'activité du système immunitaire, celui change au cours du temps. Par ailleurs les performances de ces algorithmes d'apprentissages diminuent quand le nombre de variables augmente, car l'espace de recherche augmente lui aussi. De ce fait des recherches ont tenté de réduire l'espace de recherche de ces algorithmes en introduisant de l'information a priori comme l'opinion d'experts (Meek, 1995a). Néanmoins cet ajout d'opinions d'experts n'a été expérimenté que dans le cas où les variables sont mesurées à un seul temps.

Objectifs et plan de la thèse

Cette thèse vise à identifier les relations entre les biomarqueurs immunologiques pour permettre l'estimation des effets (causaux) sur l'efficacité et la toxicité des immunothérapies.

Pour cela nous allons étendre les méthodes d'apprentissage en intégrant le temps ainsi que le savoir de l'expert. Le plan de la thèse est illustré dans la figure 4. Le premier chapitre passe en revue les notions concernant les graphes, réseaux Bayésiens ainsi que les algorithmes d'apprentissages nécessaires à la compréhension des autres chapitres. Le deuxième chapitre introduira la théorie de l'inférence causale et les méthodes d'estimations d'effets causaux en présence et absence du DAG.

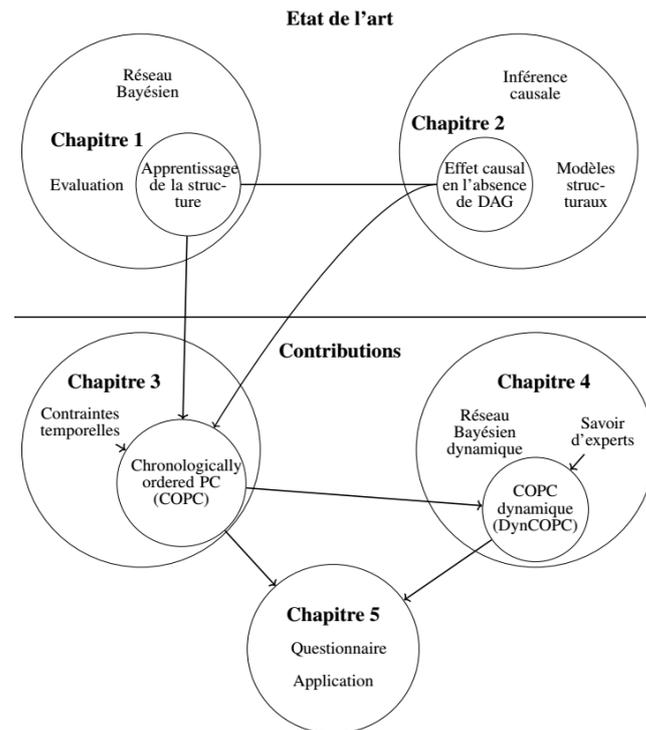


FIGURE 4 – Vue d'ensemble de la thèse avec les dépendances inter-chapitres.

Les contributions de cette thèse sont présentées dans les chapitres 3, 4 et 5. Le chapitre 3 présente le premier axe de thèse à savoir les différentes intégrations du temps possibles dans les graphes et les différentes hypothèses qui y sont associées. Puis nous présentons notre algorithme d'apprentissage Chronologically ordered PC (COPC) qui fait l'hypothèse que les effets ne sont pas continus au cours du temps. Le chapitre 4 présente une méthode d'intégration d'opinions d'experts en faisant l'hypothèse d'effets continus au cours du temps dans un contexte immunologique avec l'algorithme d'apprentissage (Dyn)COPC. Dans le chapitre 5, nous avons développé un questionnaire pour recueillir le savoir de l'expert afin de pouvoir utiliser les méthodes développées pour une application.

Chapitre 1

Définition et apprentissage des réseaux Bayésiens

*La perfection est atteinte, non pas
lorsqu'il n'y a plus rien à ajouter, mais
lorsqu'il n'y a plus rien à retirer.*

Antoine de Saint-Exupéry

Sommaire

1.1	Introduction	8
1.2	Théorie des graphes	8
1.2.1	Définitions et notations	8
1.2.2	Indépendances et critères graphiques	10
1.2.3	Réseaux Bayésiens	13
1.3	Apprentissage des réseaux Bayésiens	16
1.3.1	Méthodes <i>score-based</i>	16
1.3.2	Méthodes <i>constraint-based</i>	20
1.3.3	Méthodes <i>hybrides</i>	28
1.3.4	Cas des variables latentes	29
1.3.5	Apprentissage actif	30
1.4	Critères d'évaluations	30
1.4.1	Comparaison des distributions	31
1.4.2	Comparaison de la structure des graphes	31
1.4.3	Approche mixte : performances inférentielles	33
1.5	Conclusion	34

1.1 Introduction

Les modèles graphiques et plus spécifiquement les réseaux Bayésiens¹ permettent la représentation des indépendances structurelles au sein d'un ensemble de variables en les encodant sous la forme d'un graphe. Une large littérature existe pour la définition et l'utilisation des modèles graphiques et les réseaux Bayésiens (Lauritzen, 1996; Højsgaard et al., 2012; Cowell et al., 1999, 2003; Pearl, 1988; Scutari and Denis, 2015; Koski and Noble, 2009). Dans cette thèse, je m'intéresse à l'apprentissage de structure des réseaux Bayésiens à partir de données observationnelles pour l'estimation d'effets causaux (cf chapitre 2). Je passerai donc en revue dans ce chapitre, les notations et les propriétés graphiques ainsi que probabilistes des réseaux Bayésiens dans la section 1.2, puis la section 1.3 introduira en détails les différentes méthodes d'apprentissage des réseaux Bayésiens. Enfin la section 1.3 détaillera les méthodes d'évaluations d'une structure d'un réseau Bayésien.

1.2 Théorie des graphes

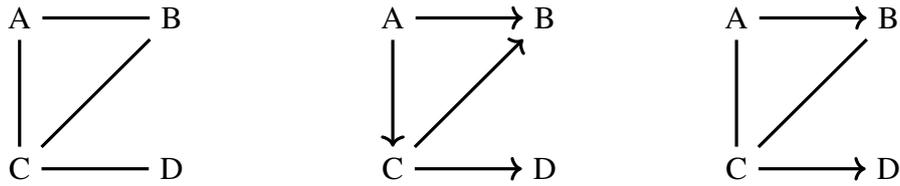
1.2.1 Définitions et notations

Soit un graphe $\mathcal{G} = (\mathbf{V}, \mathbf{E})$ consistant en un ensemble \mathbf{V} de noeuds² et d'un ensemble \mathbf{E} d'arêtes³ qui connectent les paires de noeuds. Les noeuds représentent ici des variables aléatoires $\mathbf{V} = \{V_1, \dots, V_p\}$ et les arêtes représentent les liens entre les paires de variables. Soient deux noeuds V_i et V_j connectés par une arête. Celle-ci peut être soit dirigée (flèche), $V_i \rightarrow V_j$ ou $V_i \leftarrow V_j$, soit non dirigée, $V_i - V_j$. Un graphe avec uniquement des flèches est dit *graphe dirigé*. Un *graphe non dirigé* est un graphe qui ne possède que des arêtes. Un *graphe partiellement dirigé* est un graphe dans lequel on peut trouver des flèches et des arêtes. Le *squelette* d'un graphe (partiellement) dirigé \mathcal{G} est le graphe non dirigé obtenu en remplaçant toutes les flèches par des arêtes. La figure 1.1 illustre ces graphes simples.

1. Plus connu dans la littérature en anglais sous le nom de Bayesian network.

2. Vertices dans la littérature.

3. Edges dans la littérature.



(a) Un graphe non dirigé (squelette) (b) Un graphe dirigé (c) Un graphe partiellement dirigé

FIGURE 1.1 – Trois simples graphes.

Deux noeuds sont dits *adjacents* s'ils sont connectés par une arête ou une flèche. Si $V_i \rightarrow V_j$, alors V_i et V_j sont adjacents et V_i est un parent (cf définition 1.2.1) de V_j . L'ensemble des noeuds adjacents au noeud V_i dans le graphe $\mathcal{G} = (\mathbf{V}, \mathbf{E})$ est donné par $adj(V_i, \mathcal{G})$ qui correspond à l'ensemble des noeuds de \mathbf{V} qui sont adjacents de V_i dans \mathcal{G} . On dira d'un graphe qu'il est *complet* si chaque paire de noeuds est adjacente.

Définition 1.2.1. Parents Markoviens

Soit $\mathbf{V} = \{V_1, \dots, V_p\}$ un ensemble ordonné de noeuds dans \mathcal{G} . L'ensemble $pa(V_i, \mathcal{G})$ est dit *parents Markovian* ou *parents de V_i* si $pa(V_i, \mathcal{G})$ est l'ensemble minimum des prédécesseurs de V_i qui rend V_i indépendant de tous ces prédécesseurs. Autrement dit, $pa(V_i, \mathcal{G})$ est l'ensemble des noeuds de \mathbf{V} qui ont une flèche dirigée sur V_i dans \mathcal{G} .

Un chemin est une séquence ininterrompue de noeuds distincts dans lequel chaque paire de noeuds est adjacente. Un chemin est dit *ouvert* ou *dirigé* entre V_i et V_j si il toutes les flèches suivent la même direction, i.e., $V_i \rightarrow \dots \rightarrow V_j$ ou $V_i \leftarrow \dots \leftarrow V_j$. Un chemin ouvert de la forme $V_i \rightarrow \dots \rightarrow V_j$ avec une flèche $V_i \rightarrow V_j$ forme un *chemin cyclique*. Un graphe non dirigé est acyclique s'il ne contient pas de chemin cyclique. Un graphe acyclique dirigé est appelé DAG (Directed acyclic graph). La figure 1.2 illustre la différence entre un graphe acyclique et cyclique.

Remarque. *Par nature, pour garantir l'acyclicité, l'ensemble des noeuds \mathbf{V} d'un DAG est ordonné.*

Un chemin est *fermé* quand deux flèches pointent sur un même noeud, le noeud subissant la collision est alors appelé *collider* :⁴ dans le chemin $V_i \rightarrow \dots \rightarrow V_k \leftarrow V_l \rightarrow V_j$, le chemin entre V_i et V_j est *fermé* car V_k est un collider.

Remarque. *Un noeud peut être un collider sur un chemin et ne plus l'être dans un autre.*

4. Le terme collisionneur étant à ce jour réservé à la physique des particules, il n'est pas retenu ici.



(a) Un graphe cyclique dirigé

(b) Un graphe acyclique dirigé (DAG)

FIGURE 1.2 – Exemples de graphes cycliques(a) et acycliques(b).

1.2.2 Indépendances et critères graphiques

Un DAG encode des indépendances graphiques via la présence ou absence de flèches. En effet l'absence de flèche entre deux noeuds ($V_i \circ V_j$) traduit l'indépendance graphique de ceux-ci (noté $V_i \perp\!\!\!\perp V_j$). Alors que la présence d'une flèche ($V_i \rightarrow V_j$ ou $V_i \leftarrow V_j$) traduit la dépendance des deux noeuds (noté $V_i \not\perp\!\!\!\perp V_j$). On parle ici d'association directe. Cependant bien que deux noeuds ne soient pas reliés par une flèche, il peut toujours y avoir un chemin *ouvert* entre les deux, on parle alors d'association indirecte. Dans la figure 1.2b, les noeuds A et D ne sont pas reliés directement par une flèche, cependant ils sont associés graphiquement car il y a un chemin ouvert entre les deux ($A \rightarrow B \rightarrow D$). Toujours dans la 1.2b, A et C sont indépendants graphiquement de façon directe car il n'y a pas de flèche entre les deux noeuds ; et ils sont également indépendants de façon indirecte car il n'y a aucun chemin ouvert entre les deux. En plus des indépendances deux à deux, un DAG encode graphiquement les indépendances conditionnelles des noeuds via la notion de *d-séparation*. Pour les noeuds V_i , V_j et V_k du DAG \mathcal{G} , afin de tester l'indépendance de V_i par rapport à V_k sachant V_j , il suffit de voir si le noeud V_j «bloque» tous les chemins entre V_i et V_k .

Définition 1.2.2. *d-séparation*

Si A , B et C sont trois sous ensembles disjoints de noeuds dans le DAG \mathcal{G} , alors A est dit *d-séparé* (ou indépendant) de B sachant C (noté $A \perp\!\!\!\perp B | C$), si dans chaque chemin entre un noeud de A et un noeud de B il y a un noeud v qui satisfait l'une des deux conditions suivantes :

1. v est un collider et ni v ni ses descendants (i.e., tous les noeuds qui ont un chemin ouvert jusqu'à v) appartiennent à C .
2. v appartient à C et n'est pas un collider.

L'idée qu'il y a derrière la *d-séparation* peut être plus facilement comprise si l'on attribue une signification causale aux flèches du graphe (cf chapitre 2). Dans les chemins

$V_i \rightarrow V_j \rightarrow V_k$ et $V_i \leftarrow V_j \rightarrow V_k$, les deux variables extrêmes sont marginalement dépendantes mais deviennent indépendantes les unes des autres quand l'on conditionne sur la variable du milieu. Graphiquement, conditionner sur une variable qui n'est pas un collider revient à bloquer le chemin entre deux variables puisque V_i n'a pas d'effet direct sur V_k sachant V_j . Inversement, quand on a le chemin $V_i \rightarrow V_j \leftarrow V_k$, représentant deux causes ayant un effet commun, conditionner à l'effet inverse. Si les deux variables extrêmes sont indépendantes, elles deviendront alors dépendantes conditionnellement à V_j ou à ses descendants.

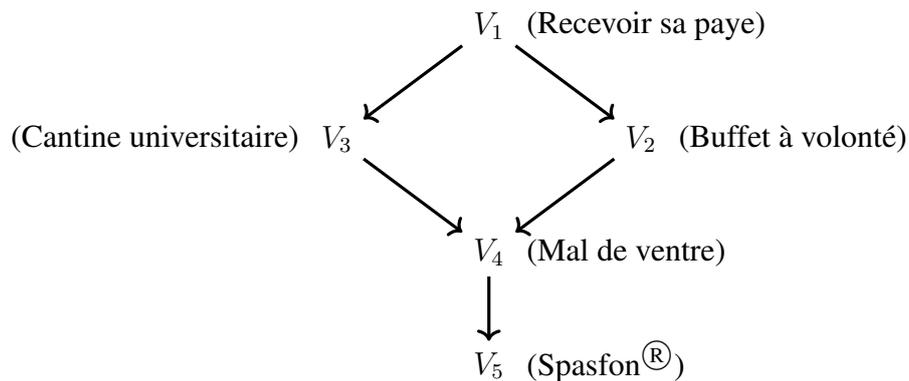


FIGURE 1.3 – Un DAG représentant les dépendances entre 5 variables.

Exemple. Dans la figure 1.3, manger à la cantine universitaire ou bien au buffet à volonté est lié au fait de recevoir sa paye. Cependant une fois que l'on sait si on a reçu sa paye (conditionner sur le fait de recevoir la paye), manger au buffet ou au restaurant universitaire devient indépendant; alors que prédire si l'on va avoir mal au ventre et avoir besoin de Spasfon[®] rend les restaurants universitaires et le buffet dépendant. Dans la figure 1.3, $\mathbf{A} = \{V_3\}$ et $\mathbf{B} = \{V_2\}$ sont *d-séparés* par $\mathbf{C} = \{V_1\}$, car les deux chemins connectant V_2 et V_3 sont bloqués par \mathbf{C} . Le chemin $V_2 \rightarrow V_1 \rightarrow V_3$ est bloqué car V_1 car il respecte la condition 2 de la *d-séparation*, et le chemin $V_2 \rightarrow V_4 \leftarrow V_3$ est bloqué car V_4 respecte la condition 1 de la *d-séparation* (V_4 est un collider et ni V_4 ou un de ses descendants appartiennent à \mathbf{C}).

Remarque. $\mathbf{A} = \{V_3\}$ et $\mathbf{B} = \{V_2\}$ ne sont cependant pas *d-séparés* par $\mathbf{C}' = \{V_1, V_5\}$. Le chemin $V_2 \rightarrow V_4 \leftarrow V_3$ n'est pas bloqué par \mathbf{C}' puisque V_5 est un descendant de V_4 et qu'il appartient à \mathbf{C}' . La condition 1 de la *d-séparation* n'est plus respectée.

Suivant les propriétés graphiques décrites dans le paragraphe précédent, il peut arriver que deux DAGs différents encodent les mêmes dépendances. Si l'on reprend le DAG de la figure 1.3, le chemin $V_1 \rightarrow V_2 \rightarrow V_3$ coderait les mêmes indépendances que $V_1 \leftarrow V_2 \leftarrow V_3$, à savoir $V_1 \perp\!\!\!\perp (V_2, V_3)$, $V_2 \perp\!\!\!\perp (V_1, V_3)$ et $V_1 \perp\!\!\!\perp V_2|V_3$. En effet dans les deux DAGs, V_1 est dépendant de V_2 car il y a une flèche orientée, et dépendant de V_3 car il y a un chemin ouvert entre V_1 et V_3 . Bloquer V_2 dans les deux DAGs rend V_1 et V_3 indépendants. Dans ce contexte, on va définir ces deux DAGs comme appartenant à la même *classe équivalente de Markov* ou bien qu'ils sont *Markov équivalents* (Verma and Pearl, 1991; Andersson et al., 1997; Chickering, 1995).

Définition 1.2.3. Classe équivalente de Markov

Deux DAGs définis sur le même ensemble de noeuds V sont équivalents si et seulement si ils ont le même squelette et les mêmes *v-structures*.

Définition 1.2.4. v-structure

Un triplet de variables (V_i, V_j, V_k) est appelé *v-structure* quand les connexions sont de la forme $V_i \rightarrow V_j \leftarrow V_k$ avec $V_i \perp\!\!\!\perp V_k$.

Remarque. Une *v-structure* est une configuration spéciale du triplet non protégé qui est défini lui comme un triplet (V_i, V_j, V_k) avec $V_i \perp\!\!\!\perp V_j$, $V_j \perp\!\!\!\perp V_k$ mais avec $V_i \perp\!\!\!\perp V_k$ (Ramsey et al., 2006).

Une *classe équivalente de Markov* ne peut être décrite que par un DAG partiellement complet communément appelé dans la littérature *completed partially directed acyclic graph* (CPDAG) ou *essential graph* (Andersson et al., 1997; Chickering, 2002a,b). L'interprétation des flèches dans un CPDAG est défini de la sorte : deux noeuds V_i et V_j sont indépendants dans le CPDAG s'ils sont séparés dans au moins un des DAGs de la *classe équivalente de Markov*. Une flèche dirigée $V_i \rightarrow V_j$ dans le CPDAG signifie que la flèche $V_i \rightarrow V_j$ est présente dans chacun des DAGs de la *classe équivalente de Markov*. Enfin une flèche bidirigée $V_i \leftrightarrow V_j$ dans le CPDAG signifie qu'il existe un DAG de la *classe équivalente de Markov* avec $V_i \rightarrow V_j$ et un autre DAG avec $V_i \leftarrow V_j$.

Exemple. La figure 1.4 représente un CPDAG et les possibles DAGs que l'on peut obtenir à partir de celui ci. On remarque qu'en testant toutes les possibilités de direction des flèches, le DAG 4 crée une nouvelle *v-structure* avec le triplet $V_j \rightarrow V_i \leftarrow V_l$ en introduisant V_i comme collider. Le DAG 4 a le même squelette avec une *v-structure* modifiant les indépendances

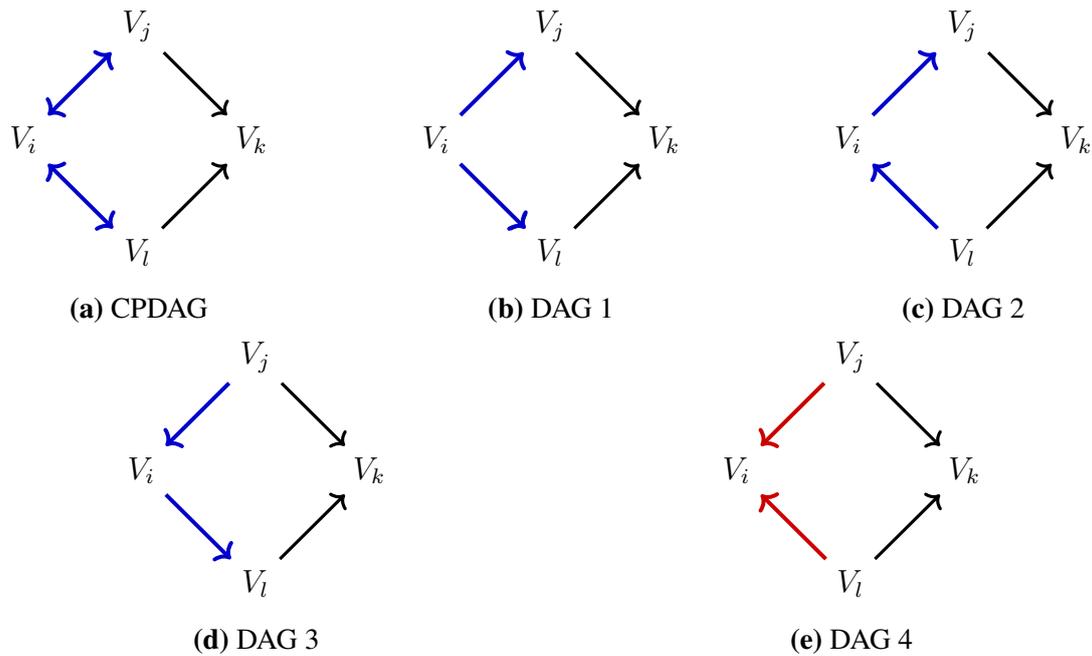


FIGURE 1.4 – Un CPDAG (a) et sa classe équivalente de Markov (b,c,d) et un DAG n'appartenant pas à la classe équivalente de Markov (e).

conditionnelles ($V_j \not\perp V_l$ devient $V_j \perp V_l$) : il ne fait donc pas parti de la *classe équivalente de Markov* encodée par le CPDAG.

1.2.3 Réseaux Bayésiens

Après avoir introduit la terminologie des graphes et les critères permettant de déterminer si deux noeuds sont connectés graphiquement, je vais formaliser ici plus formellement la notion de réseaux Bayésien. C'est une classe de modèles graphiques qui permet une représentation probabiliste de variables aléatoires en utilisant des graphes. Ils sont définis comme une combinaison des éléments suivants :

1. Un ensemble de variables aléatoires $\mathbf{X} = \{X_1, X_2, \dots, X_p\}$. La distribution multivariée de \mathbf{X} est appelée distribution globale, et les distributions univariées associées à chaque $X_i \in \mathbf{X}$ sont appelées distributions locales.
2. Un DAG (graphe acyclique dirigé), noté $\mathcal{G} = \{\mathbf{V}, \mathbf{E}\}$. Chaque noeud v dans \mathbf{V} est associé à une variable dans \mathbf{X} . Les flèches qui connectent les noeuds représentent les dépendances directes ; s'il n'y a pas de flèches entre deux noeuds les variables correspondantes sont soit indépendantes ou indépendantes conditionnellement à un sous ensemble de variables.

Associer un à un des noeuds de \mathcal{G} aux variables de \mathbf{X} vise à visualiser graphiquement les dépendances probabilistes qu'il existe dans \mathbf{X} . Le lien entre les dépendances graphiques et probabilistes peut être décrit de plusieurs manières (Pearl, 1988).

- Soit \mathcal{S} la structure des dépendances (conditionnelles) de la distribution \mathcal{P} issue de \mathbf{X} . Un graphe \mathcal{G} est une carte des dépendances ou *carte-D* de \mathcal{S} si et seulement si il y a une correspondance une à une entre les variables de \mathbf{X} et les noeuds \mathbf{V} de \mathcal{G} telle que pour toutes les variables X_i, X_j et X_k de \mathbf{X} , on ait :

$$X_i \perp\!\!\!\perp X_j | X_k \Rightarrow V_i \perp\!\!\!\perp V_j | V_k. \quad (1.1)$$

Cela signifie que la distribution \mathcal{P} détermine quelles sont les flèches qui seront présentes dans \mathcal{G} . Si des noeuds sont connectés dans \mathcal{G} , alors les variables correspondantes dans \mathbf{X} sont dépendantes dans \mathcal{P} . Cependant, si des noeuds sont *d-séparés* dans \mathcal{G} , ils peuvent être dépendants dans \mathcal{P} .

- D'une autre façon, on peut considérer le graphe \mathcal{G} comme la carte des indépendances *carte-I* si :

$$X_i \perp\!\!\!\perp X_j | X_k \Leftarrow V_i \perp\!\!\!\perp V_j | V_k. \quad (1.2)$$

Dans ce cas, les noeuds qui sont *d-séparés* dans le graphe \mathcal{G} sont indépendants dans \mathcal{P} mais les noeuds *d-connectés* dans \mathcal{G} ne sont pas forcément dépendants dans \mathcal{P} .

- Enfin \mathcal{G} est une carte parfaite de \mathcal{S} s'il est à la fois une *carte-D* et une *carte-I* tel que :

$$X_i \perp\!\!\!\perp X_j | X_k \Leftrightarrow V_i \perp\!\!\!\perp V_j | V_k \quad (1.3)$$

On dit alors que la distribution \mathcal{P} est *fidèle*⁵ au graphe \mathcal{G} .

Définition 1.2.5. *Fidélité* (Meek, 1995b)

Une distribution \mathcal{P} est dite *fidèle* au DAG \mathcal{G} si aucune autre relation d'indépendances conditionnelles que celle encodées par la *d-séparation* n'est présente.

Exemple. Si une distribution \mathcal{P} est *fidèle* au DAG \mathcal{G} , alors toutes les (in)dépendances conditionnelles peuvent être lues à partir du DAG \mathcal{G} en utilisant le critère de *d-séparation*.

Soient \mathcal{P} une distribution normale multivariée de $\mathbf{X} = \{X_1, \dots, X_p\}$ et le DAG $\mathcal{G} = (\mathbf{V}, \mathbf{E})$. Les noeuds V_i et V_j sont *d-séparés* sachant un sous ensemble de noeuds $\mathbf{S} \subset \mathbf{V} \setminus \{V_i, V_j\}$ si

5. Faithful dans la littérature.

chaque chemin entre V_i et V_j contient un non-collider qui appartient à \mathbf{S} ou un collider qui n'est ni dans \mathbf{S} ni un parent d'un noeud de \mathbf{S} . Dans ce cas on peut affirmer l'équivalence suivante

$$V_i \perp\!\!\!\perp V_j | \mathbf{S} \Leftrightarrow \text{corr}(X_i, X_j | X_{\mathbf{S}}) = 0. \quad (1.4)$$

Finalement, les réseaux Bayésiens peuvent être formalisés par la définition 1.2.6.

Définition 1.2.6. *Réseaux Bayésiens* (Scutari and Denis, 2015)

Soit une distribution jointe \mathcal{P} d'un ensemble de variables aléatoires $\mathbf{X} = \{X_1, \dots, X_p\}$. Le DAG $\mathcal{G} = (\mathbf{V}, \mathbf{E})$ est appelé réseau Bayésien (noté $\mathcal{B} = (\mathcal{G}, \mathbf{X})$) si et seulement si il y a une correspondance un à un entre les noeuds de \mathbf{V} et les variables de \mathbf{X} , et si la structure de \mathcal{G} est une carte-I minimum de \mathcal{P} tel qu'aucune flèche ne peut être retirée sans violer la condition $(X_i \perp\!\!\!\perp X_j | X_k) \Leftarrow V_i \perp\!\!\!\perp V_j | V_k$.

Soit la loi de décomposition issue des probabilités conditionnelles avec A indépendant de B :

$$P(A, B) = P(A|B)P(B), \quad (1.5)$$

alors la probabilité jointe \mathcal{P} issue de p variables aléatoires discrètes ordonnées $\mathbf{X} = \{X_1, \dots, X_p\}$ peut être décomposée comme :

$$P(X_1, \dots, X_p) = \prod_i^p P(X_i | X_{i+1}, \dots, X_p) \quad (1.6)$$

Cependant il se peut que la variable X_i ne soit pas dépendante de toutes les variables précédentes. D'après la propriété des réseaux Bayésiens pour laquelle le DAG \mathcal{G} est une carte des indépendances conditionnelles et d'après la condition de *Markov*, la probabilité jointe \mathcal{P} peut être décomposée (Pearl, 2009) :

$$P(X_1, \dots, X_p) = \prod_i^p P(X_i | \text{pa}(X_i, \mathcal{G})), \quad (1.7)$$

où $\text{pa}(X_i, \mathcal{G})$ est l'ensemble des parents de X_i dans \mathcal{G} .

Définition 1.2.7. *Condition de Markov* (Pearl, 1988)

Chaque noeud X_i est conditionnellement indépendant de ses non-descendants (i.e. tous les noeuds X_j pour lesquels il n'existe pas de chemins fléchés de X_i vers X_j) sachant ses parents.

Exemple. La distribution \mathcal{P} de l'ensemble des variables aléatoires discrètes $\mathbf{X} = \{X_1, \dots, X_5\}$ associée au DAG illustré dans la figure 1.3 peut être factorisée de la façon suivante : $P(X_1, X_2, X_3, X_4, X_5) = P(X_1)P(X_2|X_1)P(X_3|X_1)P(X_4|X_2, X_3)P(X_5|X_4)$.

Remarque. Dans le cas d'un réseau Bayésien Gaussien, la décomposition s'écrit sous la forme suivante :

$$f(X_1, \dots, X_p) = \prod_i^p f(X_i | pa(X_i, \mathcal{G})). \quad (1.8)$$

1.3 Apprentissage des réseaux Bayésiens

Dans le contexte des réseaux Bayésiens, l'apprentissage de la structure peut être basé sur un savoir d'expert du domaine quand le nombre de variables est raisonnable. En grandes dimensions, il est rare de connaître le vrai DAG. Dans cette section nous allons donc nous intéresser aux méthodes utilisées pour l'apprentissage des DAGs à partir de données observationnelles. Celles-ci se divisent en trois groupes avec d'une part des méthodes dites *score-based*, *constraint-based* ou *hybrides*.

La première méthode utilise les propriétés (contraintes) des (in)dépendances conditionnelles entre les variables pour apprendre la structure des données. La seconde méthode cherche le graphe le plus optimisé par rapport aux données : un score est choisi pour décrire l'adéquation du graphe candidat par rapport aux données et la méthode cherche parmi tous les graphes candidats celui qui maximisera ce score. La dernière approche combinant les deux, identifie la structure globale par les (in)dépendances conditionnelles et les structures locales par un score (Drton and Maathuis, 2016; Nandy et al., 2015; Daly et al., 2011; Kalisch and Bühlmann, 2014; Neapolitan, 2004; Koski and Noble, 2012).

1.3.1 Méthodes *score-based*

Soient le réseau Bayésien $\mathcal{B} = (\mathcal{G}, \mathbf{X})$ et \mathcal{D} le jeu de données. Si l'on dénote θ comme les paramètres de la distribution globale de \mathbf{X} alors on peut écrire sans perdre d'informations que $\mathcal{B} = (\mathcal{G}, \theta)$. On peut alors décomposer l'apprentissage des réseaux Bayésiens comme :

$$P(\mathcal{B}|\mathcal{D}) = \mathcal{P}(\mathcal{G}, \theta|\mathcal{D}) = \underbrace{P(\mathcal{G}|\mathcal{D})}_{\text{apprentissage de la structure}} \times \underbrace{P(\theta|\mathcal{G}, \mathcal{D})}_{\text{apprentissage des paramètres}}. \quad (1.9)$$

Cette décomposition reflète les deux étapes décrites en introduction. Ici, les méthodes *score-based* utilisent des techniques d'optimisation heuristiques pour maximiser $P(\mathcal{G}|\mathcal{D})$. Soit un score \mathcal{S} , le graphe optimal \mathcal{G}^* est défini comme étant la structure avec le score maximum :

$$\mathcal{G}^* = \arg \max_{\mathcal{G}} \mathcal{S}(\mathcal{G}, \mathcal{D}). \quad (1.10)$$

Le processus développé dans (1.10) peut s'interpréter comme une recherche dans l'espace de tous les graphes possibles. Chaque réseau Bayésien candidat se voit attribuer le score \mathcal{S} qui reflète la concordance des données au DAG tout en pénalisant la complexité du DAG.

Remarque. *La solution au problème (1.10) n'est pas unique, il existe ainsi plusieurs \mathcal{G}^* possibles qui maximisent le score \mathcal{S} .*

Les scores utilisés dans la littérature sont généralement basés sur le principe du maximum de vraisemblance, c'est-à-dire qu'ils vont choisir le modèle le mieux adapté aux données. On peut donc reformuler (1.10) en :

$$\mathcal{G}^* = \arg \max_{\mathcal{G}} P(\mathcal{G}|\mathcal{D}), \quad (1.11)$$

où $P(\mathcal{G}|\mathcal{D})$ est la probabilité a posteriori de la structure du graphe sachant les données. D'après le théorème de Bayes, on a :

$$P(\mathcal{G}|\mathcal{D}) = \frac{P(\mathcal{G}) \times P(\mathcal{D}|\mathcal{G})}{P(\mathcal{D})}. \quad (1.12)$$

Cependant, de $P(\mathcal{D})$ constant, découle l'égalité suivante :

$$P(\mathcal{G}|\mathcal{D}) \propto P(\mathcal{G}) \times P(\mathcal{D}|\mathcal{G}), \quad (1.13)$$

où la probabilité a posteriori du DAG $P(\mathcal{G}|\mathcal{D})$ est proportionnelle au produit de la probabilité a priori de \mathcal{G} et de la probabilité d'obtenir \mathcal{D} sachant \mathcal{G} aussi connu sous le terme de vraisemblance. Le terme $P(\mathcal{G}|\mathcal{D})$ permet d'introduire de l'information a priori sur les DAGs que l'on recherche (i.e. mettre des préférences sur des orientations de flèches, sur la présence ou pas de certaines connexions). En revanche, pour approximer la vraisemblance, plusieurs méthodes (scores) ont été proposées.

Scores

Dans le cas de données discrètes, il est commun d'utiliser le score *Bayesian Dirichlet equivalent uniform* (BDeu) décrit par Heckerman (Heckerman et al., 1995). Il est calculé ainsi :

$$P(\mathcal{D}|\mathcal{G}) = \prod_{i=1}^p \prod_{j=1}^{q_i} \left(\frac{\Gamma(\alpha_{ij})}{\Gamma(\alpha_{ij} + n_{ij})} \prod_{k=1}^{r_i} \frac{\Gamma(\alpha_{ij} + n_{ijk})}{\Gamma(\alpha_{ijk})} \right), \quad (1.14)$$

où Γ est la fonction gamma, p dénote le nombre de noeuds dans \mathcal{G} , r_i le nombre de catégories dans le noeud X_i , q_i le nombre de configurations des catégories des parents de X_i et n_{ijk} le nombre d'observations qui ont une $j^{\text{ème}}$ catégorie pour le noeud X_i et la $k^{\text{ème}}$ configuration pour ses parents. Le seul paramètre de BDeu est α_{ij} , il représente le poids à appliquer au prior. Le score final est obtenu en appliquant la fonction du logarithme à 1.13 et en remplaçant son terme $\mathcal{P}(\mathcal{D}|\mathcal{G})$ par 1.14 :

$$\mathcal{S}_{\text{BDeu}}(\mathcal{G}, \mathcal{D}) = \sum_{i=1}^p \sum_{j=1}^{q_i} \left(\log \frac{\Gamma(\alpha_{ij})}{\Gamma(\alpha_{ij} + n_{ij})} \sum_{k=1}^{r_i} \log \frac{\Gamma(\alpha_{ij} + n_{ijk})}{\Gamma(\alpha_{ijk})} \right) + \log P(\mathcal{G}). \quad (1.15)$$

Ce score présente un avantage par son caractère décomposable, par exemple si un noeud voit ses parents changer, il n'est pas nécessaire de tout recalculer pour obtenir le nouveau score, mais uniquement de mettre à jour le score avec la valeur du score associé au noeud. Le score équivalent pour les données continues est le Bayesian Gaussian equivalent uniform (BGeu) décrit par Geiger et Heckerman (Geiger and Heckerman, 1994). D'autres scores comme l'Akaike Information Criterion (AIC) (Akaike, 1974), le Bayesian Information Criterion (BIC) (Schwarz, 1978) ou bien le MDL (Rissanen, 1986) sont utilisés dans certains cas.

Remarque. Les scores de la famille Dirichlet font l'hypothèse d'un prior non informatif sur l'espace des DAGs et les paramètres des noeuds.

Heuristiques

Le nombre possible de DAGs croît de façon exponentielle en fonction du nombre de noeuds. Pour réduire l'espace de recherche, il a été proposé d'utiliser des méthodes basées sur des heuristiques. Ce sont des méthodes qui fournissent une solution réalisable mais pas nécessairement optimales. Elles sont nombreuses, mais la plus répandue est l'heuristique de

type recherche gloutonne comme *hill-climbing* (Chickering et al., 1995). Un exemple du *hill-climbing* est décrit dans l'algorithme 1.1, il consiste en deux phases : la phase forward qui commence à initier le graphe (souvent avec un graphe nul), et va séquentiellement ajouter des arêtes. A chaque étape le score est évalué et si le score augmente, une arête est ajoutée jusqu'à ce que le score ne puisse plus augmenter. Puis vient l'étape backward où l'algorithme va séquentiellement retirer des arêtes de façon à maximiser le score.

Algorithme 1.1 : Algorithme hill-climbing.

Entrées : Données $\mathcal{D} = \{X_1, \dots, X_p\}$, graphe $\mathcal{G} = (\mathbf{V}, \mathbf{E})$, une fonction de score S

- 1 Initier le graphe \mathcal{G} (souvent nul, $\mathbf{E} = \emptyset$);
- 2 Calculer le score de \mathcal{G} , dénoté comme $S_{\mathcal{G}} = S(\mathcal{G})$;
- 3 Enregistrer le score maximum $S_{max} = S_{\mathcal{G}}$;
- 4 **tant que** $S_{max} < S_{\mathcal{G}^*}$ **faire**
- 5 **pour chaque** possible addition, déletion ou inversion de flèches ne résultant pas à un graphe cyclique **faire**
- 6 Calculer le score du graphe modifié \mathcal{G}^* $S_{\mathcal{G}^*} = S(\mathcal{G}^*)$;
- 7 **si** $S_{\mathcal{G}^*} > S_{\mathcal{G}}$ **alors** $\mathcal{G} = \mathcal{G}^*$ et $S_{\mathcal{G}} = S_{\mathcal{G}^*}$;
- 8 $S_{max} = S_{\mathcal{G}}$;
- 9 **fin**
- 10 **fin**

Sorties : DAG $\hat{\mathcal{G}}$

Cependant, la procédure *hill-climbing* ne cherche que dans l'espace des DAGs candidats. Une amélioration de celui comme l'algorithme GES (greedy equivalence search) permet de chercher parmi les CPDAGs (Chickering, 2002a). Dans l'algorithme GES, chaque DAG de la classe équivalente de Markov a un score équivalent. Les algorithmes *génétique* imitent l'évolution naturelle à travers une étape de sélection itérative du modèle le mieux adapté aux données. L'espace de recherche est exploré à travers le *crossover* (qui combine la structure de deux graphes) et la *mutation* (qui introduit des altérations aléatoires) (Larrañaga et al., 1996, 1997). Enfin il existe aussi des heuristiques qui autorisent de sélectionner un graphe avec un score moins élevé sous certaines conditions (Bouckaert, 1995). D'autres méthodes comme la recherche *tabou* introduit une recherche locale avec mémoire (Glover, 1990) ou bien l'algorithme *K2* qui lui permet de chercher dans un espace réduit en ayant un ordre dans les variables (Cooper and Herskovits, 1992a).

1.3.2 Méthodes *constraint-based*

Les méthodes dites *constraint-based* permettent l'apprentissage du CPDAG par l'exploitation des dépendances conditionnelles dans la distribution observationnelle. Le premier algorithme proposé est l'algorithme SGS, du nom de ses auteurs Spirtes, Glymour et Scheines (Spirtes et al., 1990) qui est rapidement amélioré par Pearl (Pearl and Verma, 1991) dans sa version de *Inductive Causation* (IC) permettant ainsi l'apprentissage des graphes par l'utilisation des tests d'indépendances conditionnelles. Suite à ce premier algorithme d'apprentissage, d'autres ont été développés comme l'algorithme Peter-Clarks (PC) (Spirtes and Glymour, 1991; Spirtes et al., 1993), le Grow-shrink (GS) (Margaritis, 2003) et l'association incrémentale (IAMB) de Tsamardinos (Tsamardinos et al., 2003). La suite de cette section portera principalement sur l'algorithme PC et ses modifications.

Algorithme 1.2 : Algorithme IC.

Entrée : \mathcal{P} une distribution *fidèle* de l'ensemble de variables \mathbf{V}

- 1 Pour chaque pair de noeuds X_i et X_j dans \mathbf{V} , chercher l'ensemble $\mathbf{S}_{X_i, X_j} \subset V$ tel que X_i et X_j sont indépendants sachant $\mathbf{S}_{X_i, X_j} \setminus \{X_i, X_j\}$;
- 2 **si** $\nexists \mathbf{S}_{X_i, X_j}$ **alors** $X_i - X_j$;
- 3 **pour chaque** paire de noeuds non adjacents X_i et X_j avec un voisin commun X_k **faire**
- 4 **si** $X_k \in \mathbf{S}_{X_i, X_j}$ **alors** $X_i - X_k$ devient $X_k \leftarrow X_i$;
- 5 et $X_k - X_j$ devient $X_i \rightarrow X_k$;
- 6 **fin**
- 7 **pour chaque** arêtes restantes **faire**
- 8 **si** $X_i \in adj(X_j)$ avec seulement le chemin direct **alors** $X_i - X_j$ devient $X_i \rightarrow X_j$;
- 9 **si** $X_i \notin adj(X_j)$, $X_i \rightarrow X_k$ et $X_k - X_j$ **alors** $X_k \rightarrow X_j$;
- 10 **fin**

Sortie : Un graphe $\hat{\mathcal{G}}$ compatible avec \mathcal{P}

L'algorithme Inductive Causation (IC)

La première étape de l'algorithme IC identifie quelles paires de variables sont connectées en testant toutes les indépendances conditionnelles (voir algorithme 1.2). La première étape peut se comparer à une méthode de sélection backward où l'on commence avec le modèle saturé comprenant le graphe complet que l'on coupe selon les résultats des tests d'indépendances. La deuxième étape identifie les *v-structures* parmi les paires non adjacentes des noeuds A et B qui partagent un voisin commun C . Pour rappel, les *v-structures* sont les

connexions dans lesquelles deux noeuds non-adjacents ne sont pas indépendants conditionnellement au troisième. A la fin de la seconde étape, une fois le squelette et les v -structures connus, on peut en déduire la classe des graphes qui sont *Markov équivalents* et orienter les arêtes de façon à obtenir le CPDAG. Néanmoins, une limite majeure de l'algorithme IC est que les deux premières étapes ne peuvent pas être appliquées sur de vraies données à cause de l'explosion du nombre de tests d'indépendance à effectuer.

L'algorithme PC

L'algorithme PC a été développé afin de réduire le nombre de tests à réaliser lors de la recherche du squelette du graphe, les autres méthodes *constraint-based* étant inefficaces dans un contexte de grandes dimensions. Il est décrit la première fois par Peter Spirtes et Clark Glymour (Spirtes and Glymour, 1991), puis repris dans Spirtes (Spirtes et al., 1993, 2000) et résumé dans l'algorithme 1.3.

Algorithme 1.3 : Algorithme PC (Spirtes et al., 1993).

Entrées : Données $\mathcal{D} = \{X_1, \dots, X_p\}$, l'ensemble des noeuds \mathbf{V} , seuil de significativité α

- 1 Former le graphe complet \mathcal{C} non-dirigé à partir de l'ensemble \mathbf{V} ;
- 2 Étape 1 : Déterminer le squelette (détails cf algorithme 1.4);
- 3 Étape 2 (déterminer les v -structures) : **pour chaque** triplet de noeuds X_i, X_j, X_k tel que les noeuds des paires X_i, X_j et X_j, X_k sont adjacentes dans \mathcal{C} mais X_i et X_k ne sont pas adjacents (triplet non protégé). **faire**
- 4 Orienter $X_i - X_j - X_k$ comme $X_i \rightarrow X_j \leftarrow X_k$ si et seulement si X_j n'est pas dans $\text{Sep}(X_i, X_k)$
- 5 **fin**
- 6 Étape 3 : **répéter**
- 7 **si** $X_i \rightarrow X_j - X_k$ et X_i, X_k non adjacents **alors** $X_j - X_k$ est orienté comme $X_j \rightarrow X_k$;
- 8 **si** Il y a un chemin ouvert entre X_i et X_j et une arête entre X_i et X_j **alors** $X_i - X_j$ est orienté comme $X_i \rightarrow X_j$;
- 9 **jusqu'à** ce que toutes les arêtes soient orientées;

Sortie : CPDAG $\hat{\mathcal{G}}$

L'algorithme commence par former un graphe complet non dirigé et le sculpte en testant l'indépendance des paires de variables en fonction du seuil de significativité α , puis teste l'indépendance conditionnelle des variables en fonction d'une autre variable, puis de deux, etc. Les variables utilisées pour les tests d'indépendances conditionnelles sont adjacentes aux noeuds de la paire testée. Une fois tous les tests effectués, les v -structures sont déterminées

puis les dernières arêtes sont dirigées selon un ensemble de règles.

L'étape 1 est détaillée dans l'algorithme 1.4. Comme indiqué plus haut, il commence avec un graphe complet non dirigé \mathcal{C} et va tester dans un premier temps l'indépendance de paires de noeuds (dans l'ordre donné par \mathbf{V}) en fonction d'un sous ensemble \mathbf{S} de noeuds. Quand $n = 0$, l'indépendance marginale est testée pour toutes les paires de noeuds ($\mathbf{S} = \emptyset$). Si $X_i \perp\!\!\!\perp X_j$, alors $X_i - X_j$ est supprimée et $\mathbf{S} = \emptyset$ est enregistré comme **sep** (séparation). L'ensemble **sep** désigne l'ensemble minimum de noeuds pour *d-séparer* une paire de noeuds. Une fois que toutes les indépendances marginales ont été testées, l'algorithme passe à la deuxième étape quand $n = 1$. De nouveau la première paire de noeuds dans \mathbf{V} et adjacents dans \mathcal{C} va être testée pour son indépendance conditionnelle avec $\mathbf{S} = n = 1$. Si $X_i \perp\!\!\!\perp X_j | \mathbf{S}$, alors l'arête $X_i - X_j$ est supprimée et l'ensemble \mathbf{S} est enregistré comme **sep** de (X_i, X_j) . Ce processus continue jusqu'à ce que tous les sous ensembles de noeuds adjacents soient inférieurs à n .

Algorithme 1.4 : Étape 1 de l'algorithme PC.

Entrées : Données $\mathcal{D} = \{X_1, \dots, X_p\}$, l'ensemble des noeuds \mathbf{V} ordonné, seuil de significativité α

- 1 Former le graphe complet non dirigé \mathcal{G} à partir de l'ensemble \mathbf{V} ;
- 2 $n = 0$;
- 3 **répéter**
- 4 **répéter**
- 5 Sélectionner une paire de variables X_i et X_j qui sont adjacents dans \mathcal{G} tel que $|adj(X_i, \mathcal{G}) \setminus \{X_j\}| \geq n$
- 6 **répéter**
- 7 Sélectionner un sous ensemble $\mathbf{S} \subseteq adj(X_i, \mathcal{G}) \setminus \{X_j\}$ avec $|\mathbf{S}| = n$;
- 8 **si** $X_i \perp\!\!\!\perp X_j | \mathbf{S}$ **alors** Supprimer $X_i - X_j$ dans \mathcal{C} ;
- 9 **sep** $(X_i, X_j) = \mathbf{sep}(X_j, X_i) = \mathbf{S}$;
- 10 **jusqu'à ce que** X_i et X_j ne sont plus adjacents dans \mathcal{G} ou quand tous les sous ensembles $\mathbf{S} \subseteq adj(X_i, \mathcal{G}) \setminus \{X_j\}$ avec $|\mathbf{S}| = n$ sont testés pour la *d-séparation*;
- 11 **jusqu'à ce que** toutes les paires adjacentes dans \mathcal{G} avec $|adj(X_i, \mathcal{G}) \setminus \{X_j\}| \geq n$ sont testées;
- 12 $n = n + 1$
- 13 **jusqu'à ce que** toutes les paires adjacentes (X_i, X_j) dans \mathcal{G} avec $|adj(X_i, \mathcal{G}) \setminus \{X_j\}| \leq n$ sont testées ;

Sorties : Graphe $\hat{\mathcal{G}}$, l'ensemble des noeuds **sep** qui satisfont la *d-séparation*

Dans l'étape 2, pour chaque triplet (X_i, X_j, X_k) s'il existe le chemin $X_i - X_j - X_k$ mais que $X_i \perp\!\!\!\perp X_k$ et $X_j \notin \mathbf{sep}(X_i, X_k)$, alors les arêtes restantes sont orientées comme ceci : $X_i \rightarrow X_j \leftarrow X_k$ (*v-structure*). Enfin dans l'étape 3, les arêtes restantes sont orientées en

appliquant des règles d'orientation. Celles-ci seront modifiées par Meek qui montre qu'elles sont suffisantes pour retrouver le CPDAG (éviter la création de nouvelles *v-structures* et cycles) (Meek, 1995a) :

1. Quand il y a une flèche $X_i \rightarrow X_j$, alors $X_j - X_k$ est orienté en $X_j \rightarrow X_k$ avec $X_i \oslash X_k$ (sinon une nouvelle *v-structure* est créée);
2. Quand il y a un chemin $X_i \rightarrow X_k \rightarrow X_j$, l'arête $X_i - X_j$ est orientée comme $X_i \rightarrow X_j$ (sinon un cycle est créé);
3. Quand il y a 2 chemins $X_i \rightarrow X_l \rightarrow X_k$ et $X_i \rightarrow X_k \rightarrow X_j$, alors l'arête $X_i - X_j$ est orientée comme $X_i \rightarrow X_j$ avec $X_k \oslash X_l$ (sinon une nouvelle *v-structure* ou un cycle est créé).

Hypothèses et propriétés

Les principales hypothèses de l'algorithme PC sont :

1. Les données respectent la condition de *Markov* (cf définition 1.2.7).
2. Les données sont *fidèles* au DAG (cf définition 1.2.5).
3. Toutes les variables sont observées (il n'y a pas de variables latentes).

Cependant il a été montré qu'avec un nombre d'observations réduit, les algorithmes basés sur les tests d'indépendances tels que l'algorithme PC ne sont plus consistants sous l'hypothèse de *fidélité* (Robins et al., 2003; Spirtes et al., 2000). C'est pourquoi Zhang et Spirtes (Zhang and Spirtes, 2003) ont proposé une alternative définissant l'hypothèse de *quasi fidélité*⁶ λ pour le cas gaussien.

Définition 1.3.1. Quasi fidélité λ

Soit $\lambda \in (0, 1)$, une distribution gaussienne multivariée est dite λ quasi fidèle à un DAG $\mathcal{G} = (\mathbf{V}, \mathbf{E})$ si pour chaque noeuds V_i, V_j et $V_S \subset \mathbf{V} \setminus \{V_i, V_j\}$

$$V_i \not\perp V_j | V_S \Leftrightarrow \text{corr}(X_i, X_j | X_S) < \lambda, \quad (1.16)$$

où $\lambda \in (0, 1)$ est une constante. On peut redéfinir l'hypothèse de fidélité classique en fixant λ à 0.

6. *Strong faithfulness* dans la littérature.

Dans l'hypothèse de *fidélité*, où pour toutes indépendances conditionnelles graphiques, la corrélation partielle dans la distribution est nulle ; dans l'hypothèse de *quasi-fidélité*, pour toutes indépendances conditionnelles graphiques, la corrélation partielle est inférieure à un certain seuil λ . Par définition l'hypothèse de *quasi-fidélité* est donc plus souple que l'hypothèse de *fidélité*.

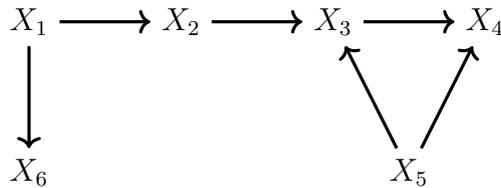
La complexité de l'algorithme PC pour un graphe \mathcal{G} donné est limité par le plus grand degré de \mathcal{G} . Soit k le degré maximum d'un noeud et soit n le nombre d'arêtes, le nombre de tests d'indépendances maximum est donné par :

$$\frac{n^2(n-1)^{k-1}}{(k-1)!}. \quad (1.17)$$

L'algorithme PC a été très étudié (Spirtes et al., 1993, 2000; Kalisch and Buehlmann, 2007; Meek, 1995b). Les phases 1 et 2 de l'algorithme PC peuvent être instables : si une vraie arête est effacée dans la phase 1, alors des fausses arêtes peuvent être incluses dans le graphe final.

Exemple. Considérons le vrai DAG de la figure 1.5. Si l'arête $X_5 - X_4$ est effacée du graphe complet initial, alors l'indépendance conditionnelle $X_2, X_4 | X_5$ ne sera pas testée car X_5 n'est plus adjacent à X_4 . Par conséquent, l'arête $X_2 - X_4$ testée après ne sera pas retirée car $X_2 - X_4$ sont conditionnellement dépendant aux autres variables.

FIGURE 1.5 – Illustration de la dépendance d'ordre.



Pour palier cette instabilité, d'autres versions de l'algorithme PC (cf algorithmes 1.5, 1.6) ont été développées et seront détaillées dans la suite du manuscrit.

Tests d'indépendances conditionnelles

Pour évaluer les indépendances conditionnelles dans l'algorithme PC (ligne 8 de l'algorithme 1.4) plusieurs tests ont été proposés selon le type de variables (i.e. continues, discrètes

ou mixtes) (Neapolitan, 2004; Daly et al., 2011; Scutari, 2009; Baba et al., 2004). Pour les variables continues, les tests d'indépendances conditionnelles sont basés sur le coefficient de corrélation partiel $\rho_{X_i X_j | \mathbf{S}}$ donné par :

$$\rho_{X_i X_j | \mathbf{S}} = \frac{\rho_{X_i X_j} - \rho_{X_i X_s} \rho_{X_j X_s}}{\sqrt{1 - \rho_{X_i X_s}^2} \sqrt{1 - \rho_{X_j X_s}^2}}, \quad (1.18)$$

Les deux tests les plus utilisés sont :

- Le test t pour la corrélation de Pearson défini comme :

$$t(X_i, X_j | \mathbf{S}) = \rho_{X_i X_j | \mathbf{S}} \sqrt{\frac{n - |\mathbf{S}| - 2}{1 - \rho_{X_i X_j | \mathbf{S}}^2}} \quad (1.19)$$

- La transformation de Z de Fisher du coefficient de corrélation partiel proposée dans le logiciel TETRAD (Scheines et al., 1998) et le package R PCalg (Kalisch et al., 2012) et définie comme :

$$Z(X_i, X_j | \mathbf{S}) = \frac{1}{2} \sqrt{n - |\mathbf{S}| - 3} \log \frac{1 + \rho_{X_i, X_j | \mathbf{S}}}{1 - \rho_{X_i, X_j | \mathbf{S}}}. \quad (1.20)$$

Pour les données discrètes, les tests d'indépendances conditionnelles sont fonctions des probabilités des tables de contingences des variables X_i, X_j issues de la configuration des variables de l'ensemble \mathbf{S} .

- Le test du X^2 de Pearson peut être utilisé pour tester les indépendances conditionnelles de variables discrètes :

$$X^2(X_i, X_j | \mathbf{S}) = \sum_{e=1}^L \sum_{f=1}^C \sum_{g=1}^T \frac{(N_{efg} - E_{efg})^2}{E_{efg}}, \quad (1.21)$$

$$\text{avec } E_{efg} = \frac{N_{e.g} \times N_{.fg}}{N_{..g}}.$$

- Le test G^2 est également couramment utilisé :

$$G^2(X_i, X_j | \mathbf{S}) = 2 \sum_{e=1}^L \sum_{f=1}^C \sum_{g=1}^T N_{efg} \log \frac{N_{efg}}{E_{efg}}, \quad (1.22)$$

$$\text{avec } E_{efg} = \frac{N_{e.g} \times N_{.fg}}{N_{..g}}.$$

- Un test de permutation semi-paramétrique a également été proposé par Tsamardinos

(Tsamardinos and Borboudakis, 2010).

Dans le cas de données mixtes, Tsagris (Tsagris et al., 2018) propose d'utiliser des modèles de régression (linéaire, logistique multinomial, etc...) en fonction du type de variables réponses et d'utiliser un test du rapport de vraisemblance.

Dépendance d'ordre

Pour résoudre la dépendance d'ordre de l'algorithme PC, différentes approches ont été proposées. Une amélioration majeure est celle proposée par Ramsey (Ramsey et al., 2006) : l'algorithme *conservative* PC (CPC) détaillé dans l'algorithme 1.5. Le problème de dépendance d'ordre est illustré avec la figure 1.5, si une vraie arête est enlevée prématurément alors de fausses arêtes peuvent subsister dans le graphe final. A partir de la condition de *Markov* (cf définition 1.2.7), Ramsey propose deux implications : la *fidélité adjacente*⁷ et l'*orientation fidèle*⁸.

Définition 1.3.2. *Fidélité adjacente*

Soit un ensemble de variables V dont la structure est représentée par le DAG \mathcal{G} . Si deux variables X_i, X_j sont adjacentes dans \mathcal{G} alors elles sont dépendantes conditionnellement à n'importe quel sous ensemble de $V \setminus \{X_i, X_j\}$.

Définition 1.3.3. *Orientation fidèle*

Soit un ensemble de variables V dont la structure est représentée par le DAG \mathcal{G} , et soit un triplet (X_i, X_j, X_k) non protégé dans \mathcal{G} .

- (O1) Si $X_i \rightarrow X_j \leftarrow X_k$, alors X_i et X_k sont dépendants quelque soit le sous ensemble $V \setminus \{X_i, X_k\}$ qui contient X_j .
- (O2) Sinon, X_i et X_k sont dépendants conditionnellement dans tous les sous ensembles $V \setminus \{X_i, X_k\}$ qui ne contiennent pas X_j .

Jusqu'à présent des triplets non protégés étaient identifiés comme *v-structures* sans pour autant que X_i et X_k soient conditionnellement indépendants sachant tous les autres sous-ensembles ne contenant pas X_j (cf étape 2 de l'algorithme 1.3). Cela rendait certaines *v-structure* identifiées non conformes sur tous les sous-ensembles. Ramsey propose alors de modifier l'étape 2 de l'algorithme PC (détermination des *v-structures*) à partir des deux implications proposées. Les modifications interviennent donc aux étapes 2 et 3 de l'algorithme

7. *Adjacency-Faithfulness* dans la littérature.

8. *Orientation-Faithfulness* dans la littérature.

PC et sont résumées dans l'algorithme 1.5. La première étape est identique à l'algorithme PC original puis lors de la recherche des v -structures, l'algorithme enregistre pour tous les triplets (X_i, X_j, X_k) , les sous-ensembles des possibles parents de X_i et X_k qui rendent X_i et X_k conditionnellement indépendants ($X_i \perp\!\!\!\perp X_k | adj(X_i)$ ou $X_i \perp\!\!\!\perp X_k | adj(X_k)$). Pour tous ces sous-ensembles, le triplet (X_i, X_j, X_k) sera marqué comme *fidèle* s'il existe au moins un de ses sous ensembles et que X_j est parmi chaque sous-ensemble ou dans aucun ; il sera noté *non-fidèle* sinon. Puis dans la dernière étape d'orientation des arêtes, seuls les triplets *fidèles* seront orientés selon les règles de Meek (Meek, 1995b).

Algorithme 1.5 : Algorithme Conservative PC (CPC).

Entrées : Données $\mathcal{D} = \{X_1, \dots, X_p\}$, l'ensemble des noeuds \mathbf{V} ordonné, seuil de significativité α

```

1 Identifier le squelette;
2 pour chaque Triplet  $(X_i, X_j, X_k)$  faire
3   si  $X_j \notin \{pa(X_i), adj(X_k)\}$  avec  $X_i \perp\!\!\!\perp X_k | adj(X_i)$  ou  $X_i \perp\!\!\!\perp X_k | adj(X_k)$  alors
4     Orienter  $X_i - X_j - X_k$  en  $X_i \rightarrow X_j \leftarrow X_k$  sinon si
5        $X_j \in \{pa(X_i), adj(X_k)\}$  avec  $X_i \perp\!\!\!\perp X_k | adj(X_i)$  ou  $X_i \perp\!\!\!\perp X_k | adj(X_k)$ 
6         alors
7           le triplet  $X_i - X_j - X_k$  est marqué comme fidèle sinon
8             Marquer le triplet comme non-fidèle
9           fin
10        fin
11 fin
12 Orienter les arêtes d'après les règles d'orientation uniquement aux triplets marqués
    fidèles;
Sortie : CPDAG  $\hat{\mathcal{G}}$ 

```

L'algorithme PC-stable a été proposé par Colombo (Colombo and Maathuis, 2014) pour palier cette dépendance d'ordre. La première étape de l'algorithme 1.6 PC-stable, avant de tester les indépendances conditionnelles d'une paire de variables à un niveau n , va stocker tous les noeuds adjacents à la paire dans $adjsep$. De ce fait, la déletion d'une arête n'affecte plus l'ensemble des dépendances conditionnelles testées pour les autres paires de variables pour un même niveau de cardinalité n . Autrement dit, à chaque niveau n les arêtes qui doivent être enlevées sont enregistrées durant toute la recherche à ce niveau n et ne sont supprimées qu'après le passage à un niveau de cardinalité $n + 1$. Les auteurs ont également modifié l'étape 2 de l'algorithme PC sur les mêmes principes que l'algorithme CPC.

Algorithme 1.6 : Étape 1 de l'algorithme PC-stable.

Entrées : Données $\mathcal{D} = \{X_1, \dots, X_p\}$, l'ensemble des noeuds \mathbf{V} ordonné, seuil de significativité α

- 1 Former le graphe complet non dirigé \mathcal{G} à partir de l'ensemble \mathbf{V} ;
- 2 $n = -1$;
- 3 **répéter**
- 4 $n = n + 1$;
- 5 **pour tous les** les arêtes de X_i dans \mathcal{G} **faire** $adjsep(X_i) = adj(X_i, \mathcal{G})$;
- 6 **répéter**
- 7 Sélectionner une paire de variables adjacentes X_i et X_j dans \mathcal{G} tel que
 $|adjsep(X_i) \setminus \{X_j\}| \geq n$
- 8 **répéter**
- 9 Sélectionner un sous ensemble $\mathbf{S} \subseteq adj(X_i, \mathcal{G}) \setminus \{X_j\}$ avec $|\mathbf{S}| = n$;
- 10 **si** $X_i \perp\!\!\!\perp X_j | \mathbf{S}$ **alors** Supprimer $X_i - X_j$ dans \mathcal{G} ;
- 11 $sep(X_i, X_j) = sep(Y, X) = \mathbf{S}$;
- 12 **jusqu'à ce que** X_i et X_j ne sont plus adjacents dans \mathcal{G} ou tous les ensembles
 $\mathbf{S} \subseteq adjsep(X_i) \setminus \{X_j\}$ avec $|\mathbf{S}| = n$ soient testés pour la d -séparation;
- 13 **jusqu'à ce que** toutes les paires adjacentes (X_i, X_j) dans \mathcal{G} avec
 $|adjsep(X_i) \setminus \{X_j\}| \geq n$ soient testées;
- 14 **jusqu'à** Toutes les paires adjacentes (X_i, X_j) dans \mathcal{G} satisfassent
 $|adjsep(X_i) \setminus \{X_j\}| \leq n$;

Sorties : Graphe $\hat{\mathcal{G}}$, l'ensemble des noeuds sep qui satisfont la d -séparation

1.3.3 Méthodes hybrides

Les méthodes hybrides sont *constraint-based*, le squelette est appris à partir des tests d'indépendances conditionnelles et *score-based*, où le score est recherché en restreignant l'ensemble des arêtes au squelette estimé. Un des premiers algorithmes *hybride*, développé par Singh (Singh and Valtorta, 1993, 1994) dans lequel ils recherchaient l'ordre des variables en utilisant des tests d'indépendances conditionnelles pour appliquer ensuite l'algorithme K2. L'algorithme BENEDICT (Acid and de Campos, 1996; Acid and De Campos, 2000, 2001) qui calcule les différences entre chaque graphe candidat et les données en utilisant le score Kullback-Leibler. Deux autres exemples sont les algorithmes *Sparse candidate* (SC) de Friedman (Friedman et al., 1999) et l'algorithme Max-Min-Hill-Climbing (MMHC) de Tsamardinos (Tsamardinos et al., 2006).

Ces algorithmes peuvent être appliqués sur des graphes avec plusieurs milliers de variables. Ils consistent en deux étapes dites de *restriction* et de *maximisation*. Dans l'étape de *restriction*, un ensemble de parents candidats $\mathbf{C}_i \subset \mathbf{V}$ est déterminé pour chaque variable

X_i réduisant ainsi l'espace de recherche. Dans l'étape de *maximisation*, une recherche gloutonne *hill climbing* est effectuée en se limitant aux ensembles C_i . Dans l'algorithme *Sparse Candidate*, ces deux étapes sont effectuées de façon itérative alors que dans le MMHC elles ne sont effectuées qu'une seule fois. La méthode MMHC décrite dans 1.7 commence avec l'apprentissage de la structure et des sous ensembles parents-enfants (PC_i) pour chaque variable X_i en testant les indépendances conditionnelles avec la méthode MMPC (Max-Min Parents and Children) (Tsamardinos et al., 2003). Puis, à partir des ensembles PC_i , une recherche gloutonne *hill climbing* est effectuée limitant ainsi le nombre de graphes candidats à tester.

Algorithme 1.7 : Algorithme Max-Min Hill-Climbing (MMHC).

Entrées : Données $\mathcal{D} = \{X_1, \dots, X_p\}$

1 **Restriction**;

2 **pour** toutes les variables X **faire**

3 | $PC_i = MMPC(X_i, \mathcal{D})$

4 **fin**

5 **Maximisation**;

6 Commençant par un graphe vide, exécuter une recherche type *hill-climbing* en ne testant l'addition de flèches $X_i \rightarrow X_j$ que si $X_i \in PC_i$;

Sortie : DAG $\hat{\mathcal{G}}$

L'algorithme hybride l'ARGES (Adaptively Restricted GES), est une modification de l'algorithme GES proposé par Nandy (Nandy et al., 2015) dans lequel, après avoir trouvé l'ensemble des parents candidats C_i , une recherche gloutonne équivalente (GES) est réalisée, donnant en sortie un CPDAG et non un DAG.

1.3.4 Cas des variables latentes

L'apprentissage de structures à partir de données observationnelles, repose sur l'hypothèse que toutes les variables d'intérêts sont mesurées. S'il existe des variables latentes (non mesurées), une classe de modèles graphiques proche des DAGs permet de modéliser les relations entre les variables observées et les variables latentes. Ces graphes sont dits *Maximal ancestral graph* (MAG) ou graphe ancestral maximum. A l'instar des DAGs, les dépendances des MAGs peuvent être lues graphiquement à l'aide d'un critère dit de *m-séparation*, qui est une généralisation du concept de *d-séparation*. De même que pour les CPDAGs qui représentent des DAGs de *classe Markov équivalente*, le PAG (Partial ancestral graph) ou graphe ancestral partiel représente la *classe Markov équivalente* des MAGs (Zhang, 2008a;

Richardson and Spirtes, 2002). Les algorithmes qui permettent de retrouver ces structures sont le FCI (Fast causal inference) (Spirtes et al., 1999, 2000). L’algorithme FCI est une adaptation de l’algorithme PC comprenant plus de tests d’indépendances conditionnelles et plus de règles d’orientations (Zhang, 2008b). Des adaptations du FCI ont été développées dans un contexte de grande dimension (Claassen, 2013; Colombo et al., 2012).

1.3.5 Apprentissage actif

Jusqu’à présent, j’ai présenté des algorithmes d’apprentissage appliqués sur des données observationnelles. Cependant il est possible d’avoir à la fois des données observationnelles et des données issues d’expérimentation. L’apprentissage actif ou active learning a été décrit pour les réseaux Bayésiens (Tong and Koller, 2001; Murphy, 2001). Selon Pearl (Pearl, 2009), un réseau Bayésien peut être vu comme un modèle causal (cf chapitre 2) et sous cette perspective le réseau Bayésien peut être utilisé pour répondre à des requêtes interventionnelles après avoir spécifié les valeurs de certaines variables. C’est à dire que pour un sous-ensemble de variables \mathbf{Q} issues de données expérimentales, on peut choisir une réalisation quelconque q de \mathbf{Q} (appelée *requête*). La réponse donnée par cette *requête* est interprétée comme le résultat d’une intervention. Le principe de ces méthodes est donc à partir des données expérimentales, de *choisir activement* les expérimentations qui permettront de mieux apprendre la structure. Les méthodes proposées par Tong et Murphy étaient principalement pour des RBs avec des variables discrètes. Pour les réseaux Bayésiens gaussiens, d’autres méthodes ont été décrites dans (Hauser and Bühlmann, 2014; Nuel et al., 2013; Cho et al., 2016).

1.4 Critères d’évaluations

La comparaison de méthodes d’apprentissages repose sur des critères d’évaluation de nature différente : i) les distributions des réseaux Bayésiens estimés et théoriques peuvent être comparées, ii) les structures des graphes estimés et théoriques peuvent être également comparées ; iii) dans une approche mixte, les propriétés inférentielles peuvent être comparées (Nguyen, 2012; Singh et al., 2017).

1.4.1 Comparaison des distributions

Méthode du score

Le score permet d'évaluer la qualité d'un graphe appris en comparant le score du réseau Bayésien théorique (\mathcal{G}_0) et celui estimé ($\hat{\mathcal{G}}$), celui-ci est bon si $S(\hat{\mathcal{G}}, \mathcal{D}) \simeq S(\mathcal{G}_0, \mathcal{D})$. Cette méthode prend en compte la *classe équivalente de Markov*. Pour un faible nombre d'observations, des scores peuvent être équivalents sans pour autant appartenir à la *classe équivalente de Markov*.

Divergence de Kullback-Leibler

La divergence de Kullback-Leibler mesure la différence entre deux distributions de probabilités (Kullback and Leibler, 1951). Pour des variables discrètes, elle est définie par :

$$D_{KL}(\hat{\mathcal{G}}, \mathcal{G}_0) = \sum_{x \in X} P_{\hat{\mathcal{G}}}(x) \log \frac{P_{\hat{\mathcal{G}}}(x)}{P_{\mathcal{G}_0}(x)}. \quad (1.23)$$

A l'instar de la méthode des scores, elle prend en compte la *classe équivalente de Markov*.

1.4.2 Comparaison de la structure des graphes

Sensibilité-spécificité

Les performances d'un test diagnostique sont évaluées en termes de sensibilité⁹ et de spécificité¹⁰. Il s'agit ici de comparer les vraies présences et les vraies absences d'arêtes. On définit la sensibilité comme la proportion de flèches détectées parmi les vraies flèches et la spécificité comme la proportion d'absence de flèches détectées comme vraies absences de flèches. Pour calculer la sensibilité (Se) et la spécificité (Sp) il nous faut d'abord calculer les entités suivantes :

- VP (vrai positif) : nombre de flèches présentes dans $\hat{\mathcal{G}}$ et \mathcal{G}_0 ,
- FP (faux positif) : nombre de flèches présentes dans $\hat{\mathcal{G}}$ mais pas dans \mathcal{G}_0 ,
- VN (vrai négatif) : nombre de flèches absentes de $\hat{\mathcal{G}}$ et \mathcal{G}_0 ,
- FN (faux négatif) : nombre de flèches absentes de $\hat{\mathcal{G}}$ mais pas dans \mathcal{G}_0 .

Puis la sensibilité et spécificité sont calculées comme :

9. Sensibilité : capacité du test à détecter les vrais malades.

10. Spécificité : capacité du test à identifier les non malades comme non malades.

$$Se = \frac{VP}{VP + FN}, \quad (1.24)$$

$$Sp = \frac{VN}{VN + FP}. \quad (1.25)$$

La sensibilité et la spécificité caractérisent donc les capacités d'identifier les vraies dépendances et indépendances d'un algorithme. Ce sont des indices qui sont faciles à calculer, cependant si c'est une comparaison de CPDAG, ces indices ne tiennent pas compte de la *classe équivalente de Markov* car une arête bidirigée sera comptée comme deux flèches dirigées et augmentera donc le nombre de FP.

Distance de Hamming

Un autre indice qui permet de mesurer la différence entre la structure apprise et la structure théorique est la distance de Hamming (Acid and De Campos, 2003). Cette distance permet de quantifier la différence entre le DAG estimé et le DAG théorique. Une version de cette distance, la Structural Hamming Distance (SHD) qui prend en compte la *classe équivalente de Markov* a été proposée par : (Tsamardinos et al., 2006) et est décrite dans l'algorithme 1.8.

Algorithme 1.8 : Distance structurelle de Hamming (SHD).

Entrées : Deux CPDAGs $\hat{\mathcal{G}}$ et \mathcal{G}_0

1 $shd = 0$;

2 **pour chaque** arêtes A différentes dans $\hat{\mathcal{G}}$ et \mathcal{G}_0 **faire**

3 **si** A n'est pas dans $\hat{\mathcal{G}}$ **alors** $shd = shd + 1$;

4 **si** A n'est pas dans \mathcal{G}_0 **alors** $shd = shd + 1$;

5 **si** A est mal orienté dans $\hat{\mathcal{G}}$ par rapport à \mathcal{G}_0 **alors** $shd = shd + 1$;

6 **fin**

Sortie : shd

Cet indice est complémentaire de la sensibilité-spécificité car il décrit les erreurs graphiques.

Exemple. Dans la figure 1.6, les mesures de SHD, Se et Sp sont données par

- Pour $\hat{\mathcal{G}}_1$: $\text{SHD}(\mathcal{G}_0, \hat{\mathcal{G}}_1) = 2$, $\text{Se}(\mathcal{G}_0, \hat{\mathcal{G}}_1) = 50\%$ et $\text{Sp}(\mathcal{G}_0, \hat{\mathcal{G}}_1) = 0\%$
- Pour $\hat{\mathcal{G}}_2$: $\text{SHD}(\mathcal{G}_0, \hat{\mathcal{G}}_2) = 1$, $\text{Se}(\mathcal{G}_0, \hat{\mathcal{G}}_2) = 50\%$ et $\text{Sp}(\mathcal{G}_0, \hat{\mathcal{G}}_2) = 100\%$
- Pour $\hat{\mathcal{G}}_3$: $\text{SHD}(\mathcal{G}_0, \hat{\mathcal{G}}_3) = 1$, $\text{Se}(\mathcal{G}_0, \hat{\mathcal{G}}_3) = 100\%$ et $\text{Sp}(\mathcal{G}_0, \hat{\mathcal{G}}_3) = 0\%$

Un même indice de SHD peut décrire plusieurs CPDAGs avec des sensibilités et spécificités différentes.

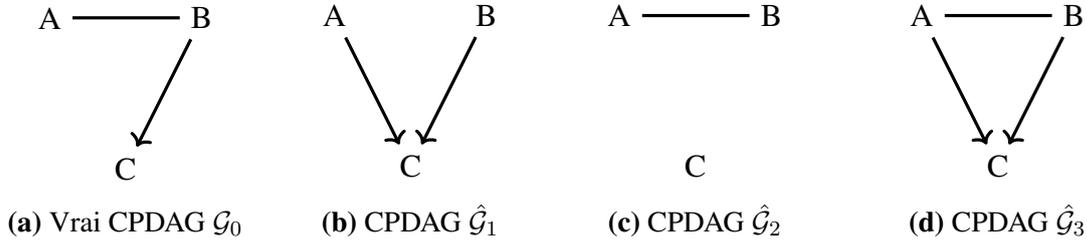


FIGURE 1.6 – Exemples de CPDAGs avec un SHD, sensibilité et spécificité différents.

1.4.3 Approche mixte : performances inférentielles

Distance structurelle interventionnelle

Un SHD proche de 0 signifierait que le graphe estimé est de structure identique au CPDAG théorique. Cependant Peters et Bühlmann (Peters and Bühlmann, 2013) ont montré qu'un SHD nul n'est pas nécessairement cohérent pour estimer des effets causaux (cf chapitre 2) comme illustré dans la figure 1.7. En effet $\text{SHD}(\mathcal{G}_0, \hat{\mathcal{G}}_1) = \text{SHD}(\mathcal{G}_0, \hat{\mathcal{G}}_2) = 1$. Or si l'on regarde l'effet causal de C ($f(C)$) dans les CPDAGs on a :

$$\begin{aligned} f(C)_{\mathcal{G}_0} &= \sum_A P(C|A, b)p(A) \\ f(C)_{\hat{\mathcal{G}}_1} &= P(C|b) \\ f(C)_{\hat{\mathcal{G}}_2} &= P(C) \\ f(C)_{\hat{\mathcal{G}}_3} &= \sum_A P(C|A, b)p(A). \end{aligned}$$

En calculant les effets causaux, on se rend compte que $P(C|do(B = b))$ est différent pour les CPDAGs $\hat{\mathcal{G}}_1$ et $\hat{\mathcal{G}}_2$. Peters et Bühlmann (Peters and Bühlmann, 2013) ont donc proposé de quantifier le nombre de fausses distributions post-intervention générées par les graphes sous la forme du SID (structural intervention distance).

Remarque. La mesure du SID n'est pas symétrique $\text{SID}(\mathcal{G}_0, \mathcal{G}_1) \neq \text{SID}(\hat{\mathcal{G}}_1, \mathcal{G}_0)$. Pour avoir une mesure symétrique, les auteurs proposent de calculer le SID comme $\text{SID}_{\text{sym}}(\mathcal{G}_0, \hat{\mathcal{G}}_1) = (\text{SID}(\hat{\mathcal{G}}_3, \hat{\mathcal{G}}_1) + \text{SID}(\hat{\mathcal{G}}_1, \mathcal{G}_0))/2$.

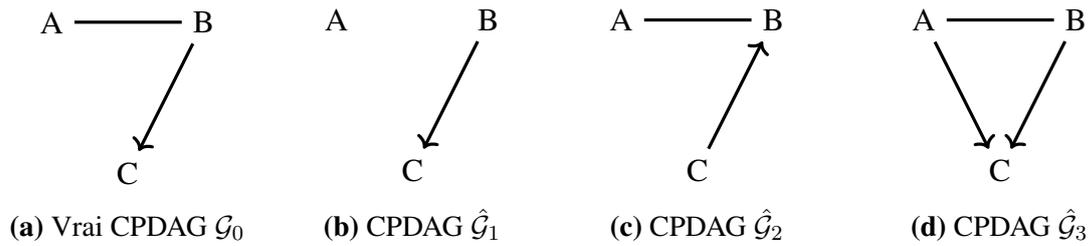


FIGURE 1.7 – Exemples de CPDAGs avec un SHD identiques mais un SID différent.

Cet indice utilise à la fois la structure du graphe appris et des données issues du graphe pour mesurer la différence qui existe entre le vrai graphe et l'estimer. Il est utile pour vérifier la cohérence des graphes pour l'inférence d'effets causaux. Cependant il requiert des ressources calculatoires importantes qui peuvent empêcher son application en grande dimension.

1.5 Conclusion

Les modèles graphiques et en particulier les réseaux Bayésiens sont des outils pratiques pour représenter des données. Ils permettent de représenter simplement les relations probabilistes qui existent entre les variables. Le critère de *d-séparation* permet de lire les (in)dépendances conditionnelles encodées sur un graphe. Dans le cas où le nombre de variables est faible, il est facile pour un expert de dessiner le graphe mais dans le cas où le nombre de variables augmente, il est difficile de le dessiner car toutes les relations ne sont pas connues. Dans ces cas là, il existe des méthodes qui permettent d'apprendre la structure sous-jacente. Il en existe trois grands types : les méthodes *score-based* qui maximisent un score de fitness, les *constraint-based* qui utilisent des tests d'indépendances et les méthodes *hybride* qui combinent les deux précédentes. Pour comparer des graphes estimés, on a vu qu'il existait différentes approches qui comparent soit les données, soit la structure ou bien les caractéristiques inférentielles.

Enfin, comme toute représentation graphique, le choix des DAGs peut présenter des limites et des contraintes pour représenter des processus, notamment biologiques. Ainsi, le caractère acyclique et donc l'obligation de diriger les flèches nécessite d'ordonner les variables quand on établit DAG. Toutefois, dans le contexte de cette thèse où il s'agit d'analyser l'effet de mesures longitudinales de biomarqueurs sur le devenir des patients, le caractère acyclique nous a semblé bien s'adapter à la répétition des mesures au cours du temps et nous nous

sommes situés dans cette hypothèse DAG.

En plus d'être un outil aidant à la représentation, les réseaux Bayésiens peuvent être interprétés comme des structures causales (Pearl, 2000, 2009) et ainsi être utilisés pour estimer des effets causaux. Dans le chapitre suivant, nous allons voir comment identifier puis estimer des effets causaux à partir de graphes et de données observationnelles.

Chapitre 2

Inférence causale

C'est notre Raïs à nous : c'est M. René Coty. Un grand homme. Il marquera l'Histoire. Il aime les Cochinchinois, les Malgaches, les Marocains, les Sénégalais, c'est donc ton ami. Ce sera ton porte-bonheur.

Hubert Bonisseur de La Bath/OSS 117

Sommaire

2.1	Introduction	38
2.2	La causalité : entre philosophie et sciences	38
2.2.1	Un début d'histoire	38
2.2.2	Une définition plus moderne	39
2.2.3	Association versus causalité	41
2.2.4	La causalité moderne en recherche clinique	44
2.3	Graphes et effets causaux	50
2.3.1	Équations structurelles et interventions	51
2.3.2	Identification et estimation des effets causaux	52
2.3.3	Effets directs et indirects	57
2.4	Effet causal en l'absence du vrai DAG	58
2.4.1	IDA	58
2.4.2	CStaR	61
2.5	Conclusion	62

2.1 Introduction

Les designs expérimentaux ou interventionnels sont la référence pour estimer des liens de cause à effet (i.e. les essais cliniques avec tirage au sort). Cependant ces essais sont longs à mettre en place, coutent chers, ne sont parfois pas éthiques en l'absence de condition d'ambivalence entre les biais (i.e. essai randomisé sur l'effet du tabac), ou bien sont impossibles à conduire quand il y a un nombre de facteurs important à tester. En parallèle, les études observationnelles, permettent l'étude de plusieurs facteurs d'exposition et différents critères de jugement. Cependant l'association mesurée n'est pas interprétable de façon causale. En effet, l'existence de biais (sélection, facteurs de confusion), non contrôlés par l'intervention ne permet pas cette interprétation.

Depuis peu, l'utilisation des méthodes graphiques causales comme les réseaux Bayésiens permettent d'identifier ces biais pour les contrôler. Les effets causaux peuvent être dérivés des associations sous certaines hypothèses quand la structure sous-jacente (DAG) du processus est connue. En effet, sous certaines hypothèses il est par exemple possible à partir de données observationnelles d'imiter un essai randomisé contrôlé (ERC) et d'estimer l'effet causal d'un traitement.

Dans un contexte où le nombre de variables est élevé, il est plus difficile d'identifier le vrai DAG et donc de contrôler tous les biais. Certains auteurs ont alors développé des algorithmes d'identification de structures pour déceler des effets causaux dans ces cas précis.

Je commencerai donc par une brève revue de la notion de causalité que ça soit d'un point vue philosophique ou scientifique dans la section 2.2. Puis je définirai de façon plus formelle dans la section 2.3 les méthodes d'inférence causale quand le DAG est connu. Je terminerai dans la section 2.4, par une description de la mesure des effets causaux dans le cas de grande dimension.

2.2 La causalité : entre philosophie et sciences

2.2.1 Un début d'histoire

LA question derrière toutes les questions est le « pourquoi ? » de l'expérience humaine. Kern (Kern, 2004) illustre très bien cela avec son ouvrage sur l'histoire de la causalité, dans lequel il explore comment la question du pourquoi a motivé et bouleversé à travers les âges

et à travers les disciplines. Les théologiens ont cherché à expliquer les phénomènes tels que séismes et raz de marée, Darwin a cherché à expliquer l'évolution ou bien Freud a essayé d'expliquer les comportements de l'adulte au travers des expériences de son enfance. Comme Pearl le rappelle aussi dans son épilogue (Pearl, 2009), la causalité est une pièce maîtresse du questionnement de l'esprit humain et intervient très tôt dans le développement humain. En effet on observe chez les enfants, les interminables questions « pourquoi » alors qu'ils tentent d'établir des liens dans leur environnement. Ou bien encore dans la Bible, quand Dieu demande à Adam qui a goûté le fruit de l'arbre de la connaissance « As-tu mangé le fruit de l'arbre ? », qui lui répond : « La femme que vous avez mis à mes côtés, elle m'a tendu le fruit et je l'ai mangé ». Avec cet exemple, Pearl nous rappelle que Dieu n'a pas demandé d'explication mais seulement des faits, c'est uniquement Adam qui s'est senti obligé d'expliquer la cause ; et que le concept de causalité est fondamentalement humain. Une majorité des savoirs modernes scientifiques comme littéraires sont issus de la Grèce antique, la causalité aussi. La doctrine d'Aristote (Falcon, 2015) sur la causalité n'est pas forcément ce qui précède l'effet comme la définition moderne, mais comme quatre facteurs différents nécessaires à la compréhension et l'investigation du monde qui nous entoure.

- la cause matérielle (ce qui constitue la chose),
- la cause formelle (l'essence),
- la cause motrice (ce qui crée, modifie ou détruit),
- la cause finale (le but).

Ces quatre causes peuvent entrer dans l'explication de quelque chose. Pour la production d'une statue de bronze, le bronze correspond à la cause matérielle. S'ajoute à cela la cause formelle ici décrite par la forme de la statue car le bronze perd sa forme originelle. La cause motrice trouve son explication dans l'art de la sculpture du bronze et la cause finale trouve sa réponse dans la statue qui est l'objet final de tout le processus de production.

2.2.2 Une définition plus moderne

Un autre ouvrage traitant de la causalité et qui sera un des piliers de la causalité contemporaine a été écrit par Hume (Hume, 1738). Inspiré par Galilée et ses deux maximes tirés de son ouvrage (Galilei, 1638) :

1. Premièrement description, puis explication, le « comment » précède le « pourquoi ».
2. La description est faite par un langage mathématique, à savoir les équations.

Il y expose sa théorie qui est considérée comme régulariste. Pour lui, l'établissement des liens de cause à effet se fait par l'observation et chaque effet est précédé par sa cause : il y présente son exemple entre la relation du feu et la sensation de chaleur. Il observe qu'approcher sa main près du feu cause une hausse de la chaleur de la main. Cependant, cette théorie implique qu'à chaque réalisation de la cause suive invariablement son effet, ce qui n'est pas toujours le cas. Drouet (Drouet, 2007) prend l'exemple de l'allumette qui une fois grattée ne cause pas forcément l'embrasement de celle-ci. Il manque en effet d'autres facteurs comme l'oxygène pour créer un embrasement. La conception d'Hume ne tient pas compte du fait que certaines causes ne suffisent pas à produire leurs effets mais ne les produisent qu'en présence d'autres facteurs. Cette cause est indispensable mais pas suffisante. Mackie (Mackie, 1974) propose alors d'enrichir cette théorie avec une définition plus détaillée de la cause : une cause est « un élément insuffisant mais non redondant d'une condition non nécessaire mais suffisante ». Kant a également réagi à la définition d'Hume (De Pierris and Friedman, 2003). Pour lui la causalité ne relève pas de l'observation mais c'est un principe a priori qui permet de structurer l'expérience et les connaissances. Il est difficile de penser qu'Hume n'était pas conscient des limites de sa proposition. Il savait sûrement que le chant du coq, bien que précédant le lever du soleil, ne le causait pas. La corrélation n'impliquant pas la causalité, on est mené à se demander : comment acquérir la connaissance de la causalité ? Quelle expérience pourrait justifier d'appeler la corrélation « causale » ? Récemment, reliant les théories philosophiques et scientifiques, Illari et Russo (Illari and Russo, 2014) résumant les 5 problèmes de la causalité liés à la science :

1. *Inférence* : Dans la plupart des sciences, on cherche à trouver ce qui cause quoi. Les médecins cherchent la cause de la maladie, dans les sciences sociales, les chercheurs essaient de déterminer ce qui cause les discriminations ou les différents comportements. On retrouve également des problèmes d'inférence dans le droit où la cause doit être déterminée pour imputer la responsabilité. Finalement la grande question de l'inférence c'est de trouver si il y a une relation entre A et la B ? Est ce que A cause B ?
2. *Prédiction* : En effet, une fois ces relations de cause à effet établies, on peut souhaiter prédire les effets des causes. Ces modèles de prédictions sont très utilisés en météorologie, en économie, etc.
3. *Explication* : Savoir que A a causé B nous pousse ensuite à comprendre comment A

a causé B. On se pose la question de comment le cancer tue ? Comment les émissions de carbone changent le climat ?

4. *Contrôle* : Une fois les causes comprises et connues, on peut souhaiter intervenir dessus. Les politiques de santé publique ou d'environnement se basent sur des rapports scientifiques pour agir sur les causes afin d'éviter certaines conséquences. Dans la vie courante, on évite de manger des arachides si l'on est allergique, on mange sainement pour éviter des maladies comme le diabète ou autres maladies cardiovasculaires.
5. *Raisonnement* : A l'intersection entre sciences et philosophie, le raisonnement causal regroupe toutes les différentes façons d'interpréter la causalité. C'est le lien entre les quatre problèmes précédents : par exemple, est-ce que les hypothèses du modèle de prédiction sont cohérentes avec le raisonnement fait pour l'inférence ou pour les actions prises pour contrôler les causes.

Dans le reste du chapitre nous nous intéresserons au problème de l'inférence et les différentes méthodes qui existent pour estimer l'effet causal.

2.2.3 Association versus causalité

Pour avoir une première définition mathématique de l'effet d'un élément sur un autre, il aura fallu attendre les travaux d'Auguste Bravais, puis Francis Galton qui voulait essayer de voir comment on pouvait prédire le tour de tête et la longueur du bras (Galton, 1888). Il a ensuite projeté sur deux axes les quantités mesurées et si la pente de la droite est de 1 c'est qu'une quantité peut prédire l'autre et si elle est de 0, elle ne prédit pas mieux que le hasard. La conclusion de Galton fut que « cette co-relation doit être la conséquence de variations des deux organes issues de causes communes ». Ce fut la première fois qu'il y avait une mesure objective quant à la mesure de la relation de deux variables basée strictement sur les données, sans opinion ou jugement humain. Cette découverte fut reprise et formalisée par Pearson (Pearson, 1920; Piovani, 2008).

Une autre approche est l'approche probabiliste. Il ne s'agit pas de raisonner comme Hume où les causes sont nécessaires ou suffisantes. Il s'agit ici d'ajouter de l'incertitude par rapport au déterminisme de Hume. Contrairement à la pensée déterministe de la causalité, ici on essaie de voir si ces conditions (causes) augmentent la probabilité de la réalisation

de l'évènement. Mathématiquement, si A cause B ¹ alors $P(B|A) > P(B)$. Cependant, on peut avoir $P(B|A) > P(B)$ sans que A cause B (si A et B associés). Suppes (Suppes, 1970) introduit alors une nouvelle définition : A cause B si et seulement si :

1. $P(B|A) > P(B)$.
2. La réalisation de A est antérieure à B .
3. il n'existe pas de cause commune C antérieure à A et B telle que

$$P(B|A, C) = P(B|C).$$

Suivant cette définition, pour mesurer l'effet causal de A sur B on va chercher à contrôler les facteurs C par ajustement notamment. Peut alors survenir le paradoxe de Simpson (Simpson, 1951) ou problème d'ajustement. Si une association positive entre A et B (ou respectivement négative) est trouvée globalement, une association négative (respectivement positive) peut être identifiée dans les sous groupes C . L'exemple publié par Charig (Charig et al., 1986; Julious and Mullee, 1994) compare la chirurgie ouverte et la néphrolithotomie percutanée dans le traitement des calculs rénaux. Globalement, la chirurgie ouverte présentait une proportion de succès de 78%(273/350) inférieure à celle de la néphrolithotomie de 83%(289/350). Cependant, dans l'analyse stratifiée sur la taille des calculs de la table 2.1, la chirurgie est supérieure en termes de proportion de succès pour les calculs $< 2\text{cm}$ (93% vs 87%) et pour les calculs $\geq 2\text{cm}$ (73% vs 69%).

TABLE 2.1 – Efficacité en fonction de la taille des calculs (Charig et al., 1986).

Calculs $< 2\text{cm}$		Calculs $\geq 2\text{cm}$	
Chirurgie ouverte	Néphrolithotomie percutanée	Chirurgie ouverte	Néphrolithotomie percutanée
93%(81/87)	87%(234/270)	73%(192/263)	69%(55/80)

Les traitements ne sont pas équilibrés entre les deux strats de taille de calcul, la néphrolithotomie percutanée étant plus souvent administrée pour les petits calculs ($< 2\text{cm}$). La taille des calculs a donc un effet sur le choix du traitement et également sur la guérison car les gros calculs sont plus difficiles à soigner. Les différents scénarios du paradoxe de Simpson peuvent être représentés par des DAGs (Pearl, 2014; Arah, 2008). Pour notre exemple, on peut représenter la situation par le DAG de la figure 2.1. Ici la taille des calculs C a un effet sur l'allocation du traitement et sur la guérison du patient par l'intermédiaire de facteurs

1. A augmente la probabilité de B .

U non mesurés. Il y a donc 2 chemins ouverts entre T et Y , la flèche $T \rightarrow Y$ qui représente l'effet ou association directe entre le choix du traitement et la guérison, et le chemin $T \leftarrow C \rightarrow U \rightarrow Y$ qui représente l'association indirecte.

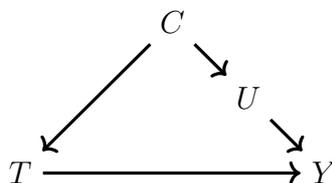


FIGURE 2.1 – Illustration du paradoxe de Simpson avec C la taille des calculs, T l'allocation du traitement, Y la guérison liée au traitement et U des facteurs non mesurés.

La probabilité $P(Y|T)$ diffère de $P(Y|T, C)$ mesurée dans les sous-groupes, et en tenant compte des facteurs de confusions C . Si l'on représente cet ajustement sur le DAG 2.1 et d'après les règles de *d-séparation* (cf définition 1.2.2), le chemin $T \leftarrow C \rightarrow Y$ est fermé et la seule association mesurée est celle par le chemin directe $T \rightarrow Y$. Finalement le paradoxe de Simpson relève d'un cas particulier du problème d'ajustement sur les biais de confusion qui induisent de fausses interprétations quant à la nature causale d'une association. L'utilisation des graphes pour identifier les biais dans les études est très répandue et efficace (Hernán et al., 2004). Dans l'exemple précédent, seule la taille des calculs intervenait dans le choix du traitement ; on peut imaginer où des facteurs intervenant sur le choix du traitement beaucoup plus nombreux. Par exemple, le sexe du patient peut également intervenir etc ; il faudrait alors ajuster sur toutes les variables pour bloquer tous les chemins allant à T . Cependant il est souvent impossible d'identifier et de mesurer tous les facteurs confondants. Pour mesurer le vrai effet d'un facteur, on voudrait pouvoir intervenir sur son niveau d'exposition. C'est la situation interventionnelle des expériences (i.e. comme en physique) et de la causalité déterministe. Cette intervention est illustrée dans la figure 2.2. L'expérimentateur va fixer les facteurs expérimentaux T à une certaine valeur t et ainsi peut mesurer la probabilité de l'évènement Y avec $P(Y|T = t)$.



FIGURE 2.2 – Illustration d'une expérience interventionnelle où le facteur expérimental est contrôlé avec $T = t$ et Y l'évènement d'intérêt.

En biologie, cette vision interventionniste est développée par Claude Bernard dans son Introduction à la médecine expérimentale (Bernard, 1865) ; il y confronte la science de l'observation à la science de l'expérimentation. Pour lui « l'idée directrice de l'expérience doit

renfermer tout ce qui est déjà connu sur le sujet, afin de guider plus sûrement la recherche vers les problèmes dont la solution peut être féconde pour l'avancement de la science. ». Cette approche hypothéticodéductive constitua un changement de paradigme puisqu'auparavant la science se limitait à l'observation. Claude Bernard rappelle que l'expérience est une observation provoquée dans un but de contrôle car si l'on devait attendre que certains faits arrivent, on pourrait attendre longtemps en vain et l'on serait toujours plus gagnant d'expérimenter. Cette théorie nécessite de formuler des hypothèses et de pouvoir contrôler parfaitement l'environnement expérimental. En 1935, Fisher propose un nouveau type d'essai expérimental (Fisher, 1935; Hall, 2007; Armitage, 2003) basé sur le tirage au sort, et qui sera une des bases de ce qui est aujourd'hui en médecine l'essai interventionnel de référence : l'essai randomisé contrôlé (ERC).

2.2.4 La causalité moderne en recherche clinique

La recherche en santé et particulièrement la recherche clinique a conduit au développement de différents types d'études selon les questions posées très bien décrites dans une vaste littérature (Friedman et al., 2015; Gallin and Ognibene, 2012; Andrejak et al., 2010).

TABLE 2.2 – Classement des preuves selon le type d'études (HAS, 2013b).

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A preuve scientifique établie	Niveau 1
	-Essais comparatifs randomisés de forte puissance -Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés
B Présomption scientifique	Niveau 2
	-Essais comparatifs randomisés de faible puissance -Études comparatifs non randomisées bien menées -Études de cohortes
	Niveau 3
C Faible niveau de preuve scientifique	-Études cas-témoins
	Niveau 4
	-Études comparatives comportant des biais importants études rétrospectives -Séries de cas -Études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale)

Pour évaluer l'effet causal d'un nouveau traitement, d'un dispositif médical ou d'une prise en charge afin de changer les pratiques, différents types d'études existent ; la méthodologie contemporaine de référence selon la HAS (Haute autorité de santé) est l'essai randomisé contrôlé (HAS, 2007, 2013a)². Cependant, pour des raisons éthiques ou de difficultés de mise en place, l'ERC n'est pas réalisable, d'autres approches comme les approches observationnelles restent possibles mais avec un niveau de preuve moins élevé (HAS, 2013b). Un classement du niveau de preuve selon le type d'études est illustré dans la table 2.2. Dans les études observationnelles, on mesure l'association entre exposition et évènement en contrôlant les biais potentiels pour approcher l'effet causal. Les indicateurs d'associations le plus souvent mesurés sont la différence de risque (ER), le risque relatif (RR), l'odds ratio (OR) ou bien le hazard ratio (HR). Ils sont exprimés mathématiquement par :

$$DR = P(Y = 1|X = 1) - P(Y = 1|X = 0),$$

$$RR = P(Y = 1|X = 1)/P(Y = 1|X = 0),$$

$$OR = \frac{P(Y = 1|X = 1)/P(Y = 0|X = 1)}{P(Y = 1|X = 0)/P(Y = 0|X = 0)},$$

$$HR = h_{X=1}/h_{X=0},$$

où X est un facteur binaire Y un évènement.

L'excès de risque est donné par la différence des probabilités de réalisation de l'évènement Y dans les différents groupes de X , il donne une mesure absolue de l'effet de X sur Y . Le RR, l'OR et le HR quant à eux donnent une mesure relative de l'effet de X sur Y entre les patients exposés à X à ceux non exposés.

Dans cette section, j'aborderai en détails l'établissement de la relation de cause à effet entre un facteur et un évènement dans les études observationnelles puis dans les études expérimentales.

Études observationnelles

Les études observationnelles peuvent être rétrospectives ou prospectives. Dans les études rétrospectives telles que la plupart des études cas-témoins, les sujets sont sélectionnés dans le passé en fonction du statut sur la maladie. Ces études sont très souvent utilisées dans

2. Ainsi que la méta-analyse d'essais randomisés contrôlés

le cas d'évènements rares. Cependant elle introduit systématiquement un biais de sélection (Hernán et al., 2004) que l'on peut représenter par le DAG de la figure 2.3.

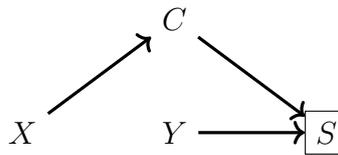


FIGURE 2.3 – Biais de sélection dans les études cas-témoins.

Il représente une étude cas-témoins dans laquelle est étudié l'effet du facteur X sur l'évènement Y . La variable S indique si les patients sont sélectionnés pour être cas ou témoins et est influencée par le fait d'avoir présenté l'évènement et par certaines caractéristiques C . Le fait de sélectionner ces patients là revient en fait à ajuster sur le résultat de l'évènement (signalé par le carré autour du nœud). Comme S est un collider on ouvre donc le chemin entre y et le facteur X . Dans cet exemple le facteur X n'a pas de vrai effet sur Y , mais le fait d'ajuster sur un collider conduit inévitablement à mesurer un OR conditionnel à S . En plus de ces estimations biaisées, les informations sur les patients étant récupérées après l'occurrence de l'évènement, les biais de mémoire font qu'il est souvent difficile de définir une chronologie dans l'exposition aux différents facteurs dans les études rétrospectives.

Le deuxième type d'étude observationnelle possible est l'étude prospective qui peut être soit une étude de cohorte soit de type exposés/non-exposés. Par définition, ces études sont longitudinales et le recueil d'information chez les patients se fait au cours du temps et sont comparatives sans intervention sur l'exposition. Elles sont très utilisées quand l'intervention n'est pas possible (i.e. au tabac, radiations, etc.). En absence d'intervention, il peut exister des biais comme le biais du volontaire ou travailleur sain (Hernán et al., 2004) qui peuvent être illustrés à l'aide du DAG de la figure 2.4. La variable C représente le consentement de participation, E représente l'exposition, Y l'évènement, U les antécédents et L les médiateurs connus pour l'exposition à E . Selon cette structure, l'étude serait sans biais si la population avait été sélectionnée aléatoirement. La population d'étude peut être restreinte à des volontaires ($C = 1$), avec le critère de *d-séparation*, cela signifie qu'on conditionne sur C (collider) et donc que l'on ouvre le chemin entre E et Y , d'où un biais.

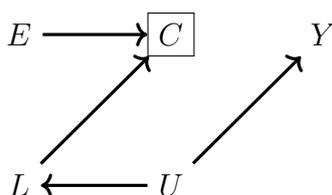


FIGURE 2.4 – Biais du volontaire sain dans les études exposés/non-exposés. La variable C représente le consentement de participation, E représente l'exposition, Y l'évènement, U les antécédents et L les médiateurs connus pour l'exposition à E .

Les critères de Bradford-Hill ont été proposés pour établir la causalité :

- **Force de l'association** : Elle est exprimée par l'odds ratio ou le risque relatif. Plus cet indicateur est élevé, plus la liaison a des chances d'avoir une valeur causale.
- **Stabilité de l'association** : Plus il existe d'études qui montrent des résultats similaires plus la probabilité d'une liaison réelle avec le facteur étudiée est élevée.
- **Spécificité de l'association** : Si un seul facteur parmi de nombreux testés est relié à la survenue de l'évènement, cela renforce le lien de causalité.
- **La relation temporelle** : L'action du facteur doit précéder l'évènement d'intérêt.
- **L'effet dose-réponse** : Plus la dose est forte, plus l'effet est important.
- **La plausibilité biologique** : La relation causale est d'autant plus probable qu'il existe des arguments biologiques qui expliquent cette relation.
- **Cohérence** : Les résultats sont cohérents avec des études de la littérature.
- **Expérimentation** : La relation causale est d'autant plus probable qu'il existe des preuves expérimentales.

Cependant, le respect de ces critères, peut ne pas palier les biais inhérents à la recherche observationnelle. Seules les études expérimentales permettent d'établir la relation causale.

Études expérimentales

Comme établi par la HAS, les études avec le plus haut niveau de preuve sont les ERCs. Ils consistent en des essais comparatifs pour lesquels le tirage au sort introduit par Fisher (Hall, 2007; Fisher, 1934, 1935) va permettre la comparabilité des groupes sans biais. Le tirage au sort consiste à attribuer au hasard une exposition à un patient (i.e. traitement expérimental versus traitement de référence). Allouer aussi un traitement permet d'éviter la majeure partie des biais de sélection et confusion³ car les caractéristiques des patients représentées par la variable C n'influent pas sur le choix du traitement (ce qui est le cas des

3. Tous ceux intervenant avant le tirage au sort.

études observationnelles) et alors la mesure d'association calculée correspond uniquement à l'effet du traitement. Cela se reflète sur le DAG avec la *d-séparation* où $C \perp\!\!\!\perp t$.

Exemple. On teste l'effet d'un nouveau traitement A ($A = 1$) contre le placebo ($A = 0$). Avec une pièce équilibrée, on va attribuer le traitement A au patient si la pièce tombe sur pile et le traitement B si elle tombe sur face. A la fin de l'étude, en l'absence de perdus de vue, on calcule le *RR* avec $RR = P(Y = 1|A = 1)/P(Y = 1|A = 0) = 0.6$. Maintenant imaginons un mauvais étiquetage des allocations : le traitement A a été donné quand la pièce tombait sur face et pile pour le placebo. La mesure du *RR* ne va pas changer et on obtiendrait quand même $RR = P(Y = 1|A = 1)/P(Y = 1|A = 0) = 0.6$ car les groupes sont devenus interchangeables grâce au tirage au sort.

La causalité peut être formalisée grâce à la théorie des événements contrefactuels (Neyman, 1923; Lewis, 1973; Rubin, 1974) où l'on va essayer de comparer des événements observés dans une réalité à des événements non observés et, issus d'une autre réalité. Dans la vie courante, cette théorie est intuitivement utilisée pour se poser des questions causales. En effet, que se serait-il passé si Kawhi Leonard (KL) n'avait pas été blessé en finale de de NBA en 2017, est-ce que les Spurs auraient gagné ? La réponse n'est pas triviale. La question causale posée est « Est-ce que la blessure de KL est la cause de la défaite des Spurs ». L'évènement qui serait survenu en l'absence de blessure est une réalité non observable. On dira alors que c'est un évènement contrefactuel. En considérant la variable être blessé B (oui $B = 1$, non $B = 0$) On peut noter ces évènements comme :

$Y_{KL}^{b=1}$ la variable réponse obtenue si KL avait été blessé ($b = 1$),

$Y_{KL}^{b=0}$ la variable réponse obtenue si KL n'avait pas été blessé ($b = 0$).

On peut adopter ce même raisonnement à la recherche clinique où l'on donne à un patient i un traitement A et où l'on observe la guérison de sa maladie. Si ce traitement a vraiment un effet causal alors on peut imaginer que si l'on ne lui avait pas donné ce traitement (dans un monde où tout est équivalent à la réalité dans laquelle il a reçu), il n'aurait pas guéri. A partir des notations ci-dessus, on peut alors définir l'effet causal individuel du traitement par la différence ou le ratio des réponses obtenues aux deux évènements : Effet causal du traitement A sur le patient i : $Y_i^{a=1} - Y_i^{a=0}$ et $\frac{Y_i^{a=1}}{Y_i^{a=0}}$.

Remarque. Si on observe l'évènement $Y_i = 1$ pour le patient i avec comme modalité de traitement $A = 1$, alors l'évènement contrefactuel $Y_i^{A=1} = 1$ dans lequel on lui attribuerait la valeur $A = 1$ correspond à l'évènement observé $Y_i|A = 1$. C'est l'hypothèse de cohérence qui énonce que l'évènement observé dans le monde réel pour un quelconque individu ayant comme modalité a , correspond à l'évènement qui aurait été observé dans le monde contrefactuel pour le même individu si une intervention avait fixé le niveau la modalité à a . On notera l'évènement Y^a l'évènement contrefactuel mesuré à la modalité a pour les patients qui ont vraiment reçu A .

Comme décrit précédemment, il n'est pas possible d'identifier pour un patient les deux réponses alors on se concentrera sur la mesure de l'effet causal moyen en population. On considérera qu'il y a un effet causal moyen ou ACE (Average Causal Effect) si $P(Y^{a=1} = 1) \neq P(Y^{a=0} = 1)$. De même que pour les études observationnelles, on peut mesurer l'ACE par la différence de risque causal (DRc), du RRc (RR causal) ou de l'OR (ORc) comme :

$$\begin{aligned} DRc &= P(Y^{a=1} = 1) - P(Y^{a=0} = 1), \\ RRc &= P(Y^{a=1} = 1)/P(Y^{a=0} = 1), \\ ORc &= \frac{P(Y^{a=1} = 1)/P(Y^{a=1} = 0)}{P(Y^{a=0} = 1)/P(Y^{a=0} = 0)}. \end{aligned}$$

Remarque. Pour des évènements continus, on définira l'ACE comme :

$$ACE = E(Y^{a=1}) - E(Y^{a=0}).$$

Le tirage au sort nous permet donc de créer ces deux réalités où toutes les caractéristiques sont homogènes et c'est pour cela que dans le cas d'ERC, les mesures d'associations comme la DR, le RR ou l'OR peuvent être apparentées aux mesures causales (DRc, RRc et ORc) tel que :

$$\begin{aligned} DRc &= P(Y^{a=1} = 1) - P(Y^{a=0} = 1) = \\ DR &= P(Y = 1|A = 1) - P(Y = 1|A = 0), \end{aligned}$$

$$\begin{aligned}
RRc &= P(Y^{a=1} = 1)/P(Y^{a=0} = 1) = \\
RR &= P(Y = 1|A = 1)/P(Y = 1|A = 0), \\
ORc &= \frac{P(Y^{a=1} = 1)/P(Y^{a=1} = 0)}{P(Y^{a=0} = 1)/P(Y^{a=0} = 0)} = \\
OR &= \frac{P(Y = 1|A = 1)/P(Y = 0|A = 1)}{P(Y = 1|A = 0)/P(Y = 0|A = 0)}.
\end{aligned}$$

L'interchangeabilité des populations signifie une répartition équivalente de tous les facteurs de confusion ayant un effet sur la probabilité d'être exposé ou sur l'évènement lui-même entre les groupes (risque de base identique dans les deux groupes). Cette condition d'interchangeabilité est notée $Y^a \perp\!\!\!\perp X$. Autrement dit, l'évènement dans le monde où on aurait fixé $X = x$ est indépendant de la valeur de x . L'approche par l'inférence causale montre que si tous les facteurs de confusion sont pris en compte, il est possible d'être en condition d'interchangeabilité et ainsi d'estimer des ACE à partir de données observationnelles.

2.3 Graphes et effets causaux

L'inférence causale et les différentes théories associées ont été très largement abordées et résumées dans de nombreux ouvrages (Pearl, 2000, 2003, 2009; Spirtes et al., 2000; Morgan and Winship, 2014; Imbens and Rubin, 2015; Vanderweele, 2015; Peters and Janzing, 2017; Hernán and Robins, 2018). Pearl a très largement contribué à la théorie des modèles structuraux avec laquelle il permet l'identification et l'estimation des effets causaux à partir de données observationnelles. La théorie des modèles structuraux combine les propriétés des équations structurelles (SEM) (Duncan, 1975), les évènements contrefactuels (Neyman, 1923; Rubin, 1974) et les modèles graphiques (Lauritzen, 1996; Spirtes et al., 2000).

Dans le chapitre 1, j'ai introduit les réseaux Bayésiens comme une représentation des relations d'indépendances (conditionnelles) entre les variables. Dans la théorie de l'inférence causale, les réseaux Bayésiens sont utilisés pour illustrer les relations causales qui existent entre les variables (Pearl, 1995) et sont définis comme des structures causales (cf définition 2.3.1).

Définition 2.3.1. *Structure causale*

Une structure causale d'un ensemble de variables $\mathbf{X} = \{X_1, \dots, X_p\}$ est un DAG dans lequel chaque noeud de l'ensemble $\mathbf{V} = \{X_1, \dots, X_p\}$ correspond à un élément distinct de \mathbf{X}

et chaque lien représente une relation fonctionnelle directe au sein des variables correspondantes.

Ces structures causales ont les mêmes propriétés que les réseaux Bayésiens telles que décrites dans le chapitre 1. De ce fait le critère de *d-séparation* (cf définition 1.2.2), la condition de Markov (cf définition 1.2.7) sont applicables à ces structures causales.

2.3.1 Équations structurelles et interventions

L'utilisation des graphes comme structures causales a été introduit en génétique par Wright (Wright, 1921). Ils sont également utilisés de façon régulière en physique ou ingénierie. Dans l'inférence causale, les relations causales peuvent être exprimées sous la forme d'équations fonctionnelles déterministes avec une erreur aléatoire non mesurée. La structure causale et les équations structurelles définissent un modèle causal (cf définition 2.3.2)

Définition 2.3.2. *Modèle causal*

Un modèle causal est une paire $\mathcal{M} = (\mathcal{G}, \Theta_{\mathcal{G}})$ constituée d'une structure causale \mathcal{G} et d'un ensemble de paramètres $\Theta_{\mathcal{G}}$ compatible avec \mathcal{G} . Les paramètres $\Theta_{\mathcal{G}}$ attribuent une fonction $x_i = f_i(pa(x_i, \mathcal{G}), \epsilon_i)$ à chaque $V_i \in V$ et une probabilité $P(\epsilon_i)$ à chaque ϵ_i , où $pa(x_i, \mathcal{G})$ est l'ensemble des parents de V_i dans \mathcal{G} et ϵ_i est l'erreur aléatoirement distribuée selon $P(\epsilon_i)$ et indépendante des autres ϵ . Le modèle sera dit Markovien si les erreurs sont indépendantes et semi Markovien sinon.

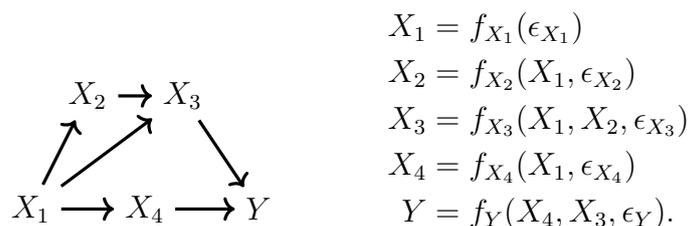


FIGURE 2.5 – Un modèle causal \mathcal{M} avec le DAG \mathcal{G} et les SEM associées.

La figure 2.5 donne un exemple de modèle causale avec la structure causale et les SEM associées. Chacune de ces fonctions représentent un processus causal qui détermine la valeur de la variable à gauche de l'égalité. L'absence de X_1 dans la fonction f_Y indique que les variations de X_1 ne vont pas changer Y tant que les autres arguments restent inchangés. Un tel système de fonctions est dit « structurel » si ces fonctions sont autonomes, c'est à dire que

chaque fonction est insensible aux possibles changements des autres. Cette propriété permet de modéliser les effets causaux et contrefactuels avec les équations structurelles. L'opérateur *do* (*do-calculus*) simule une intervention par la suppression de certaines fonctions du modèle en les remplaçant par des constantes tout en gardant le reste du modèle inchangé. Il résulte d'une intervention sur X_3 (notée $do(X_3 = x_3)$) dans le modèle causal considéré dans la figure 2.5 le modèle \mathcal{M}_{x_3} comme illustré dans la figure 2.6.

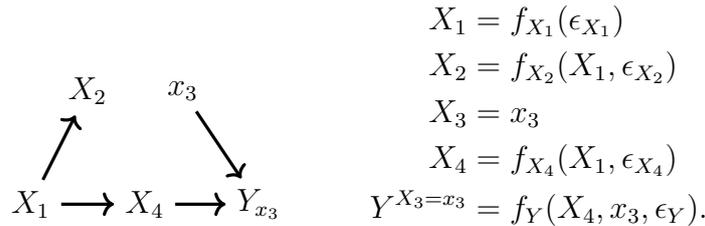


FIGURE 2.6 – Un modèle causal \mathcal{M}' avec le DAG \mathcal{G}' et les SEM associées.

On retrouve alors dans notre DAG l'évènement contrefactuel Y^{X_3} que l'on peut définir par $Y^{X_3=x_3} = f_Y(X_4, x_3, \epsilon_Y)$. A partir de ces définitions, on peut alors décrire formellement l'effet causal par la définition 2.3.3. On pourra alors définir s'il y a un ACE comme dans le cas des ERC avec les mesures de DRc, RRC ou ORc.

Définition 2.3.3. *Effet causal*

Soient deux variables X et Y , pour chaque réalisation de x de X , l'effet causal $Q = f(Y|do(X = x))$ donne la mesure de Y induite par l'insertion de x à la place de la fonction de X dans le modèle causal considéré.

On a défini comment l'effet causal pouvait être représenté à partir d'un DAG grâce à l'outil *do*. Il s'agit de voir maintenant dans quelles conditions ces effets causaux peuvent être identifiés et estimés.

2.3.2 Identification et estimation des effets causaux

Identification

Jusqu'à maintenant, on a défini formellement les effets causaux à partir des DAGs, des SEM et de l'outil *do*. On a vu également la condition de *Markov* (cf définition 1.2.7) pour factoriser la distribution jointe si l'on connaît les parents de chaque noeuds. Dans le cas d'une intervention avec l'opérateur *do* il est possible de représenter la distribution

jointe post-intervention par la factorisation tronquée (Pearl, 2009) en retirant l'élément $P(X_i|pa(X_i, \mathcal{G}))$:

$$f(X_1, \dots, X_p|do(X_i = x_i)) = \prod_{j=1, j \neq i}^p f(X_j|pa(X_j, \mathcal{G})). \quad (2.1)$$

De la factorisation donnée en (1.7), en retirant l'élément $P(X_i|pa(X_i, \mathcal{G}))$, Pearl a montré qu'à partir de l'équation (2.1), l'effet de l'intervention do pouvait s'écrire comme :

$$f(X_j|do(X_i = x_i)) = \sum_{pa(X_i, \mathcal{G})} f(X_j|X_i = x_i, pa(X_i, \mathcal{G}))f(pa(X_i, \mathcal{G})), \quad (2.2)$$

où $f(X_j|X_i = x_i, pa(X_i, \mathcal{G}))$ et $f(pa(X_i, \mathcal{G}))$ représentent les distributions pre-intervention. Si l'on factorise la distribution jointe suite à l'intervention de X_3 de la figure 2.6 on obtient :

$$f(X_1, X_2, X_4, Y|do(X_3 = x_3)) = f(X_1)f(X_2|X_1)f(X_4|X_1)f(Y|x_3, X_4), \quad (2.3)$$

et l'effet issu de l'intervention sur X_3 sur Y s'écrit comme :

$$f(Y|do(X_3 = x_3)) = \sum_{X_1, X_2} f(Y|x_3)f(X_1)f(X_2|X_1). \quad (2.4)$$

La question maintenant est de savoir si cette égalité est vraie. Dans cette approche de la causalité, les effets causaux Q sont définis relativement à un modèle causal \mathcal{M} (noté $Q_{\mathcal{M}}$) et pas à une distribution jointe $f_{\mathcal{M}}(V)$. Les données observationnelles quant à elles donnent de l'information à propos de $f_{\mathcal{M}}(V)$ seulement et puisque différents modèles peuvent générer la même distribution (cf *classe équivalente de Markov*), il existe une possibilité que la quantité désirée ne soit pas discernable à partir des données ; autrement il faut que $f_{\mathcal{M}}(V) > 0$. Autrement dit, d'après un DAG causal \mathcal{G} d'un modèle *Markovien* avec l'ensemble de variables V , l'effet causal $f(Y|do(X = x))$ est identifiable quand X, Y et tous les parents de X sont mesurés ($(X \cup Y \cup pa(X, \mathcal{G})) \subseteq V$). L'expression de la quantité $Q_{\mathcal{M}} = f(Y|do(X = x))$ est obtenue en ajustant sur les parents de X comme dans l'équation 2.2. Restreindre l'identification aux distributions positives assure que la condition $X = x$ est présente dans les données. Pour les modèles *Markoviens*, on fait l'hypothèse que toutes les variables du modèle causal sont observées. Dans le cas où une ou plusieurs variables ne sont pas observées

(cf la variable X_1 dans l'équation (2.4)), l'effet causal ne peut pas être estimé. Cela implique également que les erreurs ne sont plus indépendantes et que le modèle est *semi-Markovien*. Cependant il existe des critères graphiques qui permettent d'identifier un autre ensemble que les parents sur lequel ajuster pour avoir une indépendance entre X et Y .

Le premier critère est le critère *back-door* (cf définition 2.3.4). Son nom fait écho au fait qu'il peut exister un chemin ouvert entre X et Y passant autrement que par les parents de X . Avec les propriétés de la *d-séparation*, il est possible de trouver un ensemble minimal Z pour lequel $Y^a \perp\!\!\!\perp A|Z$ (condition d'interchangeabilité conditionnelle).

Définition 2.3.4. *Critère back-door*

L'ensemble de variables Z satisfait le critère *back-door* pour une paire de variables (X_i, Y) dans un DAG si :

1. aucune variable de Z n'est un descendant de X ,
2. Z bloque tous les chemins entre X et Y qui contiennent une flèche en direction de X .

Si l'ensemble de variables Z satisfait le critère *back-door* pour la paire (X, Y) , alors l'effet causal de X sur Y est donné par la formule :

$$f(Y|do(X = x)) = \sum_z f(Y|x, Z)f(Z). \quad (2.5)$$

Exemple. Dans la figure 2.5, pour la paire (X_3, Y) , l'ensemble minimal qui satisfait le critère *back-door*, c'est-à-dire qui bloque tous les chemins de $X_3 \rightarrow Y$ sans être un descendant de X_3 est l'ensemble $Z = \{X_1\}$. L'effet causal de l'intervention de X_3 sur Y est donné par :

$$f(Y|do(X_3 = x_3)) = \sum_{X_1} f(Y|x_3)f(X_1).$$

Dans les cas plus complexes (i.e. variables non-observées), le critère *back-door* peut ne pas être vérifié. Pearl propose alors le critère *front-door* (cf définition 2.3.5) pour permettre quand même l'identification de l'effet causal. Si on se trouve dans le cas où un nombre important de variables non-observées comme dans le DAG de la figure 2.7, l'ensemble Z ne satisfait pas le critère *back-door* car il y a toujours le chemin ouvert $X \leftarrow U \rightarrow Y$.

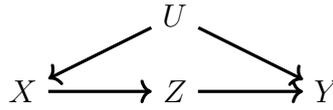


FIGURE 2.7 – Un graphe représentant le critère *front-door*.

La distribution post-intervention de $X = x$ du DAG de la figure 2.3.5 est définie par :

$$f(Y, Z, U | do(X = x)) = f(U), f(Z|x), f(Y|Z, U). \quad (2.6)$$

L'effet causal de X sur Y est alors défini comme :

$$f(Y | do(X = x)) = \sum_Z f(Z|x) \sum_U f(Y|Z, U) f(U). \quad (2.7)$$

Le but est alors de trouver une égalité équivalente à (2.7) sans U . On sait à partir de la figure 2.7 et du critère de *d-séparation* que $Z \perp\!\!\!\perp U | X$ et $X \perp\!\!\!\perp Y | (X, U)$. A partir de ces égalités Pearl montre alors que :

$$\sum_U f(Y|Z, U) f(U) = \sum_X f(Y|X, Z) f(X). \quad (2.8)$$

En remplaçant alors (2.8) dans (2.7) on obtient :

$$f(Y | do(X = x)) = \sum_Z f(Z|x) \sum_{x'} f(Y|x', Z) f(x'). \quad (2.9)$$

L'égalité (2.9) peut être vue comme une application du critère *back-door* en 2 étapes. La première est l'estimation de l'effet de X sur Z (car il n'y a aucun chemin *back-door* ouvert entre les deux variables), puis l'effet de Z sur Y dont le chemin *back-door* peut être bloqué par X .

Définition 2.3.5. *Critère front-door*

L'ensemble de variables Z satisfait le critère *front-door* pour une paire de variables (X_i, X_j) dans un DAG si :

1. Z intercepte tous les chemins directs entre X_i et Y ,
2. Il n'y a pas de chemin *back-door* non bloqué entre X_i et Y ,
3. Tous les chemins *back-door* entre Z et Y sont bloqués par X_i .

Si Z satisfait le critère *front-door* par rapport aux variables X et Y et que $f(X, Y) > 0$, alors l'effet causal de X sur Y est identifiable et est donné par la formule en (2.9).

Estimation

L'estimation des effets causaux identifiés peut être paramétrique ou non, et dépend de la nature des variables d'intérêts (continue, binaire, etc.). On a vu que si l'effet causal $f(Y|do(X = x))$ est identifiable, alors il pouvait être estimé à partir de la distribution conditionnelle $f(Y|x)$, et l'ACE comme $ACE = f(Y|x) - f(Y|x')$. Dans le cas simple d'une variable d'intérêt Y continue, et un ensemble Z qui satisfait le critère *back-door* un estimateur simple de l'ACE est :

$$\begin{aligned} ACE &= E(Y|do(X = x)) - E(Y|do(X = x')) \\ &= \sum_z E(Y|X = x, Z = z)f(Z = z) - \sum_z E(Y|X = x', Z = z)f(Z = z) \end{aligned}$$

En général, cette quantité correspond au paramètre β_X de X issu du modèle linéaire :

$$Y \sim \beta_0 + \beta_X X + \sum_Z \beta_{Z_i} Z_i. \quad (2.10)$$

Remarque. Dans le cas où X est continu, l'effet causal ne dépend pas de la valeur de x' et s'interprète comme l'effet de l'augmentation d'une unité de x sur l'espérance de Y :

$$E(Y|do(X = x + 1)) - E(Y|do(X = x)).$$

Pour le cas d'une variable d'intérêt Y binaire, l'effet causal $P(Y = 1|X, Z)$ peut être modélisé à l'aide d'un modèle logistique :

$$\text{logit}(P(Y = 1|X, Z)) = \beta_0 + \beta_X X + \sum_Z \beta_Z Z. \quad (2.11)$$

Dans ces situations, l'ACE est plus souvent calculé par rapport un risque relatif (RR) ou

un odds ratio (OR). Ici on pourra estimer l'OR causal comme :

$$\begin{aligned} \hat{OR}_c &= \frac{\exp(\beta_0 + \beta_X + \sum_Z \beta_{Z_i})}{\exp(\beta_0 + \sum_Z \beta_Z)} \\ &= \exp(\beta_X). \end{aligned}$$

2.3.3 Effets directs et indirects

Nous avons vu que $f(Y|do(X = x))$ est l'effet de causal de X quand $X = x$ sur la variable d'intérêt Y et que celui-ci était représenté dans le DAG par le chemin $x \rightarrow Y^x$. Implicitement nous avons fait l'hypothèse que cet effet était *direct* et *total*. En effet, on pourrait imaginer certains cas où X a un effet *indirect* (ou médié) par l'intermédiaire d'une autre variable (appelée médiateur) comme illustré dans la figure 2.8.

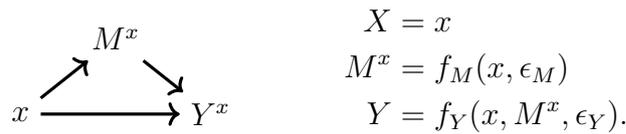


FIGURE 2.8 – Effet de la variable $X = x$ médié par M^x sur Y^x .

Dans cette figure, la variable X a un effet *direct* sur Y par le chemin $x \rightarrow Y$ et un effet *indirect* par le chemin $x \rightarrow M^x \rightarrow Y$. L'analyse en médiation permet de découper l'effet causal d'une variable en effet *total*, *direct* et *indirect* (Vanderweele, 2015). Un exemple en épidémiologie est illustré par Dufournet (Dufournet, 2018) dans lequel les relations entre l'alcool (X), la vitesse (M) et la responsabilité de l'accident (Y) sont décrites et permettent d'estimer l'effet médié de l'alcool à travers la vitesse sur le risque d'accident.

Les deux approches classiques pour estimer l'effet médié ou *indirect* sont l'approche par la différence et par produit de Baron et Kenny (Baron and Kenny, 1986).

Approche par la différence

Dans cette approche, sont considérés deux modèles de régression sur Y , un modèle simple sans ajustement sur le médiateur et un autre qui ajuste sur le médiateur M .

$$\begin{aligned} E(Y|X = x) &= \beta_0 + \beta_X x \\ E(Y|X = x, M = m) &= \theta_0 + \theta_X x + \theta_M m \end{aligned}$$

L'effet *indirect* peut alors être calculé à partir de l'effet *direct* et *total* comme :

$$\text{Effet total} = \beta_X$$

$$\text{Effet direct} = \theta_X$$

$$\text{Effet indirect} = \beta_X - \theta_X$$

Approche par produit

Dans cette approche sont considérés un modèle de régression sur Y ajusté sur le médiateur et un modèle de régression sur M .

$$E(Y|X = x, M = m) = \theta_0 + \theta_X x + \theta_M m$$

$$E(M|X = x) = \beta_0 + \beta_X x$$

On peut alors montrer que :

$$E(Y|X) = \theta_0 + \theta_M \beta_0 + (\theta_X + \theta_M \beta_X X)$$

L'effet *indirect* peut alors être calculé à partir de l'effet *direct* et *total* comme :

$$\text{Effet total} = \theta_X + \theta_M \beta_X$$

$$\text{Effet direct} = \theta_X$$

$$\text{Effet indirect} = \theta_M \beta_X$$

2.4 Effet causal en l'absence du vrai DAG

2.4.1 IDA

Jusqu'à maintenant, nous avons fait l'hypothèse que le DAG sous-jacent était connu et donc que l'identification des effets causaux était possible. Cependant, dans le cas où il y

a un grand nombre de variables, le DAG n'est généralement pas connu des experts. Dans ce contexte a été développée la méthode IDA (Intervention calculus when the DAG is absent) (Maathuis et al., 2009) qui combine un algorithme d'apprentissage de structure tel que l'algorithme PC au *do-calculus* comme illustré dans la figure 2.9.

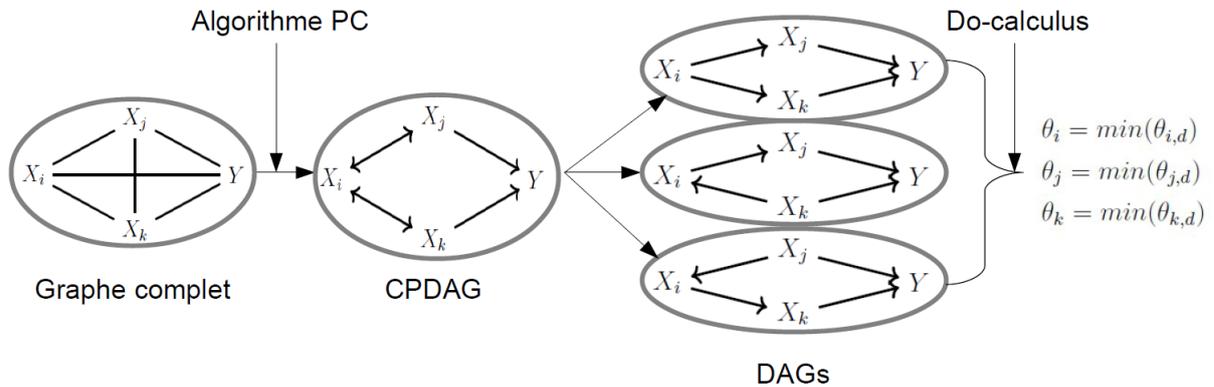


FIGURE 2.9 – Illustration de la méthode IDA. La première étape est un algorithme d'apprentissage pour trouver le CPDAG puis les effets causaux sont estimés à partir des DAGs de la *classe équivalente de Markov*.

Comme vu dans le chapitre 1, il est toujours possible d'apprendre le DAG avec les méthodes *score-based*, cependant plusieurs DAGs peuvent être équivalents au niveau des indépendances conditionnelles et donc l'effet causal de X sur Y dans le DAG 1 peut être différent de l'effet causal estimé dans le DAG 2 de la *classe équivalente de Markov*. Dans cette méthode on s'intéresse donc à l'estimation de l'effet causal de X_i sur Y , avec $\mathbf{X} = \{X_1, \dots, X_p\}$. Une fois le CPDAG appris, on peut identifier le nombre de DAGs m qui sont dans la *classe équivalente de Markov*. Pour chaque DAG \mathcal{G}_j avec $\mathcal{G} = \mathcal{G}_1, \dots, \mathcal{G}_m$, le *do-calculus* est appliqué pour obtenir les effets causaux θ_{ij} de X_i sur Y . La matrice Θ de taille $p \times m$ comporte p lignes correspondant aux covariables et m colonnes correspondant aux DAGs de la *classe équivalente de Markov*. Dans cette approche, comme l'effet de X_i sur Y est mesuré m fois, pour limiter les faux positifs, la valeur absolue minimum de l'effet causal est retenue pour chaque covariable $\min|\theta_{i,j}|$ pour définir la taille de l'effet de X_i sur Y . La méthode est détaillée dans l'algorithme 2.1. Cependant, quand le nombre de variables est supérieur à 10, l'énumération des DAGs devient complexe et en pratique impossible. Les auteurs proposent alors, plutôt que de déterminer tous les DAGs possibles, de ne déterminer que les possibles parents pour chaque variable X_i (en ne créant pas de nouvelles *v-structures*) pour l'estimation de $\beta_{ij|pa(X_i, \mathcal{G}_j)}$.

Algorithme 2.1 : IDA.**Entrées :** CPDAG \mathcal{G} , données $\mathcal{D} = \{X_1, \dots, X_p, Y\}$

- 1 Déterminer tous les DAGs $\mathcal{G}_1, \dots, \mathcal{G}_m$ de la *classe équivalente de Markov*;
- 2 **pour** $j = 1$ à m **faire**
- 3 **pour** $i = 1$ à p **faire**
- 4 $\theta_{ij} = \beta_{ij|pa(X_i, \mathcal{G}_j)}$
- 5 **fin**
- 6 **fin**

Sortie : Matrix Θ des effets causaux possibles

Cette méthode, repose sur les hypothèses suivantes :

1. La distribution de $\{X_1, \dots, X_p, Y\}$ suit une loi normale multivariée
2. Le vrai DAG sous-jacent est *fidèle* aux données
3. $\{X_1, \dots, X_p\}$ ont une variance égale

Exemple. A partir d'un CPDAG \mathcal{G} , on détermine la *classe équivalente de Markov* des DAGs en dirigeant toutes les arêtes. Comme décrit dans le chapitre 1, les DAGs générant de nouvelles *v-structures* ne sont pas considérés comme équivalents car les indépendances conditionnelles encodées ne sont pas les mêmes. Dans la Figure 2.10, le CPDAG \mathcal{G} comporte 3 arêtes desquelles on peut dériver 8 DAGS potentiels. Seuls 4 DAGs respectent les indépendances conditionnelles encodées dans le CPDAG et sont de la même *classe équivalente de Markov*.

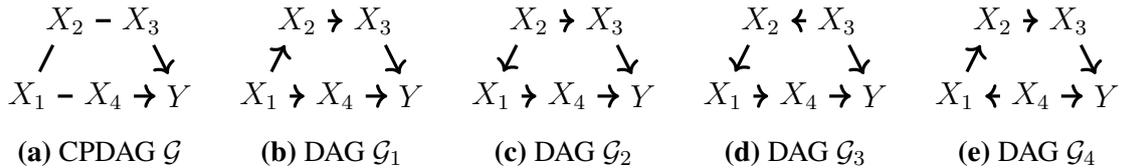


FIGURE 2.10 – Un CPDAG et sa *classe équivalente de Markov*.

Une fois le CPDAG établi, les effets des covariables sur Y sont estimés. L'effet causal de chaque covariable est calculé dans chacun des DAGs de la *classe équivalente de Markov*. L'effet causal de X_1 est donné par :

$$\begin{aligned} \Theta_1 &= \{\theta_{1,1}, \theta_{1,2}, \theta_{1,3}, \theta_{1,4}\} = \{\beta_{1|pa(X_1, \mathcal{G}_1)}, \beta_{1|pa(X_1, \mathcal{G}_2)}, \beta_{1|pa(X_1, \mathcal{G}_3)}, \beta_{1|pa(X_1, \mathcal{G}_4)}\} \\ &= \{\beta_{1|\emptyset}, \beta_{1|X_2}, \beta_{1|X_2}, \beta_{1|X_4}\}, \end{aligned}$$

où \emptyset signifie que l'ensemble des parents est vide.

On peut faire de même pour X_2 , X_3 et X_4 jusqu'à complétion de Θ .

$$\Theta = \begin{pmatrix} \beta_{1|\emptyset}, \beta_{1|X_2}, \beta_{1|X_3}, \beta_{1|X_4} \\ \beta_{2|X_1}, \beta_{2|\emptyset}, \beta_{2|X_3}, \beta_{2|X_4} \\ \beta_{3|X_2}, \beta_{3|X_3}, \beta_{3|\emptyset}, \beta_{3|X_4} \\ \beta_{4|X_1}, \beta_{4|X_2}, \beta_{4|X_3}, \beta_{4|\emptyset} \end{pmatrix}$$

L'ensemble de parents pour les covariables change selon le DAG et donc donne des estimations différentes. Enfin, pour comparer les tailles d'effets, la valeur absolue minimale est regardée pour chaque covariable tel que :

$$\min|\theta_{1.}| > \min|\theta_{3.}| > \min|\theta_{2.}| > \min|\theta_{4.}| \quad (2.12)$$

2.4.2 CStaR

Au moment où est développé l'IDA, l'algorithme PC est toujours dépendant de l'ordre et donc les performances de l'IDA sont toujours sensibles à l'ordre dans lequel sont introduites les variables. Pour palier à cette limite, Stekhoven (Stekhoven et al., 2012) propose de combiner l'IDA à une optimisation de la robustesse par stability selection (Meinshausen and Bühlmann, 2010) dans la méthode appelée Causal Stability Ranking (CStaR). L'addition du stability selection à l'IDA permet un classement stable des covariables selon leur effet causal et, selon certaines hypothèses, le contrôle du taux d'erreur de faux positifs à travers le per-comparison error rate (PCER). Pour intégrer la stability selection, les auteurs proposent d'appliquer l'IDA sur 100 jeux de données indépendants de taille $n/2$ par rapport au jeu de données initiales. Puis, à partir de chaque classement d'effets causaux comme dans 2.12, la fréquence Π d'apparition dans le top q est calculée pour chaque covariable et celles-ci sont classées comme :

$$\Pi_1 \geq \Pi_2 \geq \dots \Pi_p. \quad (2.13)$$

Les covariables stables sont définies par celles qui ont une fréquence supérieure à un seuil donné π :

$$S_{stable} = \{i; \Pi_i \geq \pi\}, \quad (2.14)$$

avec $0.5 < \pi \leq 1$.

On note alors les covariables sélectionnées à tort comme $FP = |S_{stable} \cap S_{faux}|$, où S_{faux} est l'ensemble des variables pour lesquelles le vrai effet causal est nul. Puis, pour un seuil et une valeur de q donnés, l'espérance des faux positifs est :

$$E[FP] \leq \frac{1}{2\pi - 1} \frac{q^2}{p}. \quad (2.15)$$

rapportée au nombre de variables, cette espérance donne le PCER :

$$PCER = E[FP]/p \quad (2.16)$$

$$PCER = \frac{1}{2\pi - 1} \frac{q^2}{p^2}. \quad (2.17)$$

L'IDA a été étendu par Nandy (Nandy et al., 2017) pour prendre en compte l'effet causal joint de covariables, c'est-à-dire estimer l'effet causal d'interventions simultanées. D'autres méthodes ont été également proposées pour calculer les effets causaux à partir de données observationnelles et expérimentales (Monneret et al., 2017; Rau et al., 2013).

2.5 Conclusion

Ce chapitre a décrit l'évolution de la notion de causalité au cours du temps et a posé des cadres théoriques. La causalité est régie par 5 problématiques que sont le raisonnement : comment on pense la causalité, est ce que qu'il y a des conditions nécessaires pour que certains effets produisent certaines causes. L'explication est indissociable à la causalité, où l'on se pose la question du « comment ? ». L'inférence ici détaillée dans ce chapitre cherche à estimer un effet causal, est ce qu'il y a un vrai effet ? Puis si l'on a réussi à estimer ou non un vrai effet, peut on le contrôler pour modifier ce qui va arriver et peut on faire des prédictions vis à vis de ce modèle ?

Les études expérimentales dont l'essai randomisé contrôlé (ERC) en recherche clinique permettent d'évaluer les effets causaux en « créant » deux réalités identiques où seul un paramètre est modifié. Dans certains cas, il n'est pas possible de réaliser ces ERCs et alors la théorie permet sous certaines conditions de pouvoir estimer ces effets causaux à partir de données observationnelles.

Dans un contexte où le nombre de variables intervenant dans le processus causal est faible,

il est facile d'identifier à la main le DAG puis d'estimer les effets causaux. Mais dans le cas où le processus implique des centaines de variables, il est nécessaire de chercher le DAG à l'aide de méthodes d'apprentissage pour identifier et estimer les effets causaux à partir de ces DAGs appris.

Jusqu'à maintenant ces méthodes ont été développées dans le contexte de variables mesurées à un seul temps et lorsqu'on est confronté à des données longitudinales, la reconstruction des graphes pour l'estimation d'effets causaux n'est pas possible. Dans le prochain chapitre, on va s'intéresser à intégrer la notion de temps dans la méthode de l'IDA pour pouvoir estimer des effets causaux à partir de données longitudinales multidimensionnelles.

Chapitre 3

Apprentissage d'expositions dépendantes du temps

It's the great outdoors! It's fresh air!

Tommy / Trainspotting

Ce chapitre a fait l'objet d'un article intitulé « *Estimating causal effects of time-dependent exposures on a binary endpoint in a high-dimensional setting* » et publié dans la revue BMC Medical research methodology. Il est disponible dans l'annexe G.

Sommaire

3.1	Introduction	66
3.2	Réseaux Bayésiens et temps	66
3.2.1	Hypothèses	66
3.2.2	Réseaux Bayésiens dynamiques	68
3.3	Chronologically ordered PC-algorithme (COPC)	72
3.3.1	Intuition	72
3.3.2	Proposition	74
3.3.3	Effet causal	75
3.4	Étude de simulation	77
3.4.1	Génération des données	77
3.4.2	Scénarios	79
3.4.3	Résultats	79
3.5	Application	80
3.5.1	Contexte	80
3.5.2	Représentation	81
3.5.3	Données manquantes	81
3.5.4	Résultats	82
3.6	Discussion	84
3.7	Conclusion	88

3.1 Introduction

Afin de comprendre le « pourquoi » (cf chapitre 2), on s'intéresse à la succession de causes et d'effets au cours du temps. En statistiques, ont été développées de nombreuses méthodes d'analyse de données répétées. Des méthodes d'apprentissage de réseaux Bayésiens ont également été développées pour intégrer la notion de temps. Le temps peut être intégré de façon continu ou bien discret comme dans les réseaux Bayésiens dynamiques (RBD) (Dean and Kanazawa, 1989; Murphy, 2002) qui est la classe de modèles graphiques la plus utilisée pour les données répétées. Avec leurs algorithmes d'apprentissage associés (Trabelsi et al., 2013b; Gao et al., 2008; Friedman et al., 1998), ils font l'hypothèse que la structure du graphe est conservée au cours du temps. Cette hypothèse très forte n'est pas toujours vérifiée (i.e. l'efficacité du système immunitaire diminue en présence de grande fatigue).

Les méthodes comme l'IDA (Maathuis et al., 2009) ne sont pas adaptées aux données répétées. Présentée dans la section 2.4.1, l'étape 1 de l'IDA consiste en un algorithme d'apprentissage qui ne tient pas compte des données répétées et a été développé uniquement pour des événements d'intérêts continus.

Dans ce chapitre nous nous intéressons à l'estimation d'effets causaux à partir de données observationnelles en présence d'expositions dépendantes du temps. Nous proposons donc d'étendre l'algorithme PC aux expositions dépendantes du temps, et d'intégrer l'estimation d'effet causaux pour des événements d'intérêts binaires. Je présenterai dans un premier temps les modèles graphiques temporels dans la section 3.2. Puis, dans la section 3.3 je présenterai la nouvelle méthode qui sera ensuite décrite par une étude de simulation dans la section 3.4 et une application sur des données immunologiques dans la section 3.5.

3.2 Réseaux Bayésiens et temps

3.2.1 Hypothèses

La représentation et le raisonnement temporel sont des champs très étudiés (Adlassnig et al., 2006; Augusto, 2005; Madkour et al., 2016). Une des tâches les plus complexes est de déterminer quel scénario temporel correspond au schéma étudié car celui-ci influence fortement la méthodologie qui en découle. L'échelle de temps est également une question à approfondir quand le temps est considéré comme continu ou discret. Il est important d'uti-

liser la bonne échelle selon la question. Dans les études de survie, selon la pathologie et l'événement considéré, on peut vouloir raisonner soit en semaines, en mois ou en années. En effet, raisonner en semaines pour un événement qui apparaît en moyenne après deux ans de suivi n'est pas du tout pertinent et vice et versa. Ce raisonnement peut paraître assez simple et logique dans ces exemples mais qui devient beaucoup plus complexes dans le cas des réseaux Bayésiens.

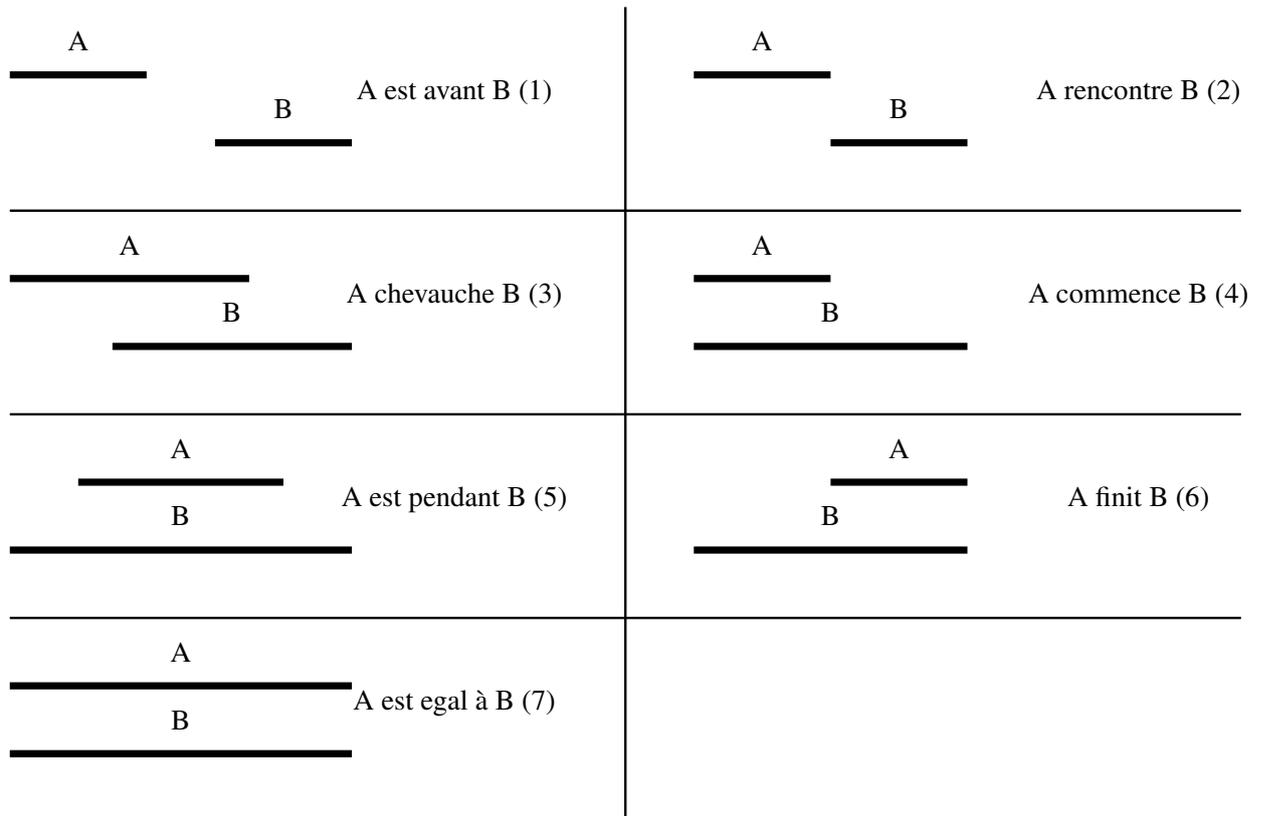


FIGURE 3.1 – Relations d'Allen.

Le choix de cette échelle va automatiquement influencer les relations existantes entre deux phénomènes comme décrits par Allen (Allen, 1984) dans la Figure 3.1. En effet dans le cas de temps discret selon l'écart que l'on fixe entre les deux mesures (semaines, mois, années), on peut se retrouver dans le cas (1), (2) ou (3) des hypothèses d'Allen. Or ces différentes situations ne sont pas toutes représentées de la même façon dans un graphe et ont donc un impact sur la façon d'intégrer le temps dans les réseaux Bayésiens. Orphanou (Orphanou et al., 2014) résume les différentes extensions de réseaux Bayésiens qui intègrent le temps, les réseaux Bayésiens temporels (RBT). Le réseau Bayésien dynamique (RBD) (Dean and Kanazawa, 1989; Murphy, 2002) représente le temps de façon discrète avec un intervalle de

temps et des effets constants au cours du temps. D'autres RB représentent le temps comme intervalle notamment le *network of probabilistic events in discrete time* (NPEDT) (Galán and Díez, 2002), modifiable temporal BN (Aliferis and Cooper, 1995), le *probabilistic temporal network* (PTN) (Santos Jr. and Young, 1999), et les *temporal nodes Bayesian networks* (TNBN) (Arroyo-Figueroa and Sucar, 2005). D'autres modèles utilisent une représentation du temps en continu comme le *continuous time bayesian network* (CTBN) (Nodelman et al., 2003; Gatti et al., 2012) ou le *network of dates model* (Berzuini, 1990). Une autre extension de réseau Bayésien nommée *irregular time Bayesian networks* (ITBM) permettant la représentation d'intervalles de temps différents est proposée par Ramati (Ramati and Shahr, 2010).

Dans notre application, les mesures étant répétées à des temps discrets avec un intervalle de temps fixe, nous nous concentrerons donc sur les réseaux Bayésiens qui incorporent le temps de façon discrète et plus particulièrement les réseaux Bayésiens dynamiques (RBDs).

3.2.2 Réseaux Bayésiens dynamiques

Definition

Les réseaux bayésiens dynamiques sont une classe spécifique des réseaux bayésiens développés pour étudier les systèmes séquentiels. Ils illustrent les dépendances conditionnelles d'un ensemble de variables mesurées à différents intervalles de temps discrets notées $\mathbf{V} = \{X_{1,0}, \dots, X_{p,T}\}$ avec p le nombre de variables et T le nombre de mesures pour chaque variable. Ils sont caractérisés par deux composantes : le graphe initial et le graphe de transition comme illustré dans la Figure 3.2

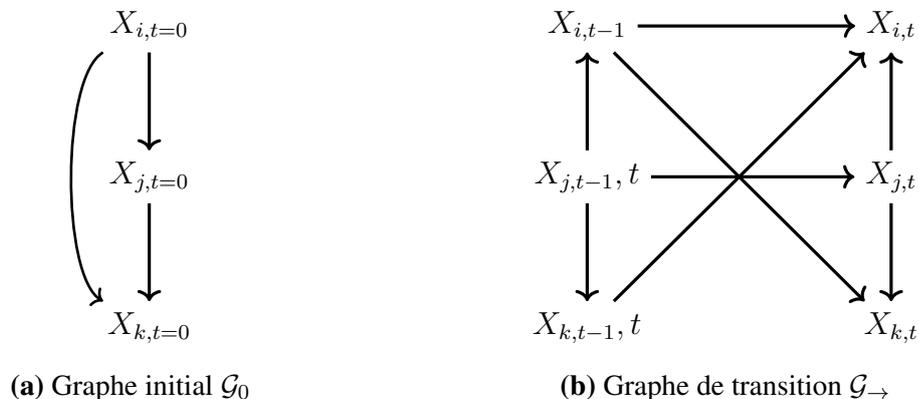


FIGURE 3.2 – Illustration d'un Réseau Bayésien dynamique (RBD) avec le modèle initial(a), le modèle de transition (b).

Le modèle initial (M_0) est un réseau Bayésien représentant la distribution initiale jointe $P(X_{1:p,t=0})$. Il consiste en un DAG \mathcal{G} , avec uniquement les variables à $t = 0$ et un ensemble de probabilités conditionnelles $P(X_{i,t}|pa(X_{i,t}, \mathcal{G}_0))$. Le modèle de transition (M_{\rightarrow}) est un autre RB représentant la distribution $P(X_{1:p,t+1}|X_{1:p,t})$ et consiste en un DAG $\mathcal{G}_{\rightarrow}$ contenant les variables $X_{1:p,t}$ et $X_{1:p,t+1}$ entre les temps t et $t + 1$ avec les probabilités conditionnelles $P(X_{i,t+1}|pa(X_{i,t}, \mathcal{G}_{\rightarrow}))$ où $pa(X_{i,t}, \mathcal{G}_{\rightarrow})$ peut appartenir aux temps t ou $t+1$. Les probabilités de transition sont définies comme :

$$P(X_{1:p,t}|X_{1:p,t-1}) = \prod_{i=1}^p P(X_{i,t}|pa(X_i, \mathcal{G}_{\rightarrow})). \quad (3.1)$$

La distribution jointe pour une séquence T est obtenue en « déroulant » le RBD :

$$P(X_{1:p,1}, \dots, X_{1:p,T}) = \prod_{t=1}^T \prod_{i=1}^p P(X_{i,t}|pa(X_i, \mathcal{G}_{\rightarrow})). \quad (3.2)$$

Un exemple de RBD d'ordre 1 est présenté dans la figure 3.2.

Différents pas de temps

Dans la définition donnée précédente, les variables au temps $t + 1$ n'étaient influencées que par des variables au temps t . On se retrouve dans le cas d'un processus Markovian d'ordre 1 (Murphy, 2002). Cependant il est possible de faire l'hypothèse que les variables au temps t soient influencées par des variables aux temps $t - 1, t - 2$ et $t - l$. On parlera de RBD d'ordre l pour désigner le temps de latence dans le modèle de transition. Dans ces cas là, le modèle initial M_0 représente la distribution initiale jointe de $P(X_{1:p,t=0}, \dots, X_{1:p,t=l-2})$. Le modèle de transition M_{\rightarrow} représente les probabilités conditionnelles du DBN d'ordre l donné dans ce cas par :

$$P(X_{1:p,t}|X_{1:p,t-1}, X_{1:p,t-2}, \dots, X_{1:p,t-l}) = \prod_{i=1}^p P(X_{i,t}|pa(X_i, \mathcal{G}_{\rightarrow})). \quad (3.3)$$

La distribution jointe pour une séquence T est obtenue en « déroulant » le RBD :

$$P(X_{1:p,t}|X_{1:p,t-1}, X_{1:p,t-2}, \dots, X_{1:p,t-l}) = \prod_{t=1}^T \prod_{i=1}^p P(X_{i,t}|pa(X_i, \mathcal{G}_{\rightarrow})). \quad (3.4)$$

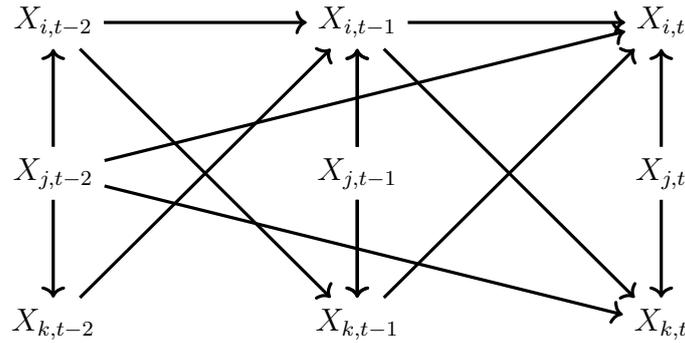


FIGURE 3.3 – Illustration d'un Réseau Bayésien dynamique (RBD) d'ordre $l = 3$.

Les équations (3.1) et (3.2) sont équivalentes aux équations (3.3) et (3.4), seul l'ensemble des parents possibles change. En effet dans les équations 3.3 et 3.4, on autorise à ce que les parents soient à des temps antérieurs jusqu'au temps $l - 1$. Un exemple de RBD d'ordre 3 est présenté dans la figure 3.3.

Interprétation des flèches

Jusqu'à présent, le modèle de transition pouvait contenir des flèches au sein de la même fenêtre temporelle (i.e. $X_{i,t} \rightarrow X_{j,t}$) et entre différentes fenêtres temporelles (i.e. $X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1}$). Certains auteurs ont considéré exclusivement la présence de flèches entre différentes fenêtres temporelles (Dojer, 2006; Wilczyński and Dojer, 2009; Vinh et al., 2012). En effet, l'interprétation de ces flèches¹ peut être facilement transposée aux relations d'Allen. Selon la nature du problème biologique, on peut considérer que les flèches au sein de la même fenêtre peuvent être interprétées comme les relations (3) à (7) de la figure 3.1. Alors que pour des flèches entre différentes fenêtres temporelles, on pourrait les interpréter comme des cas (1), (2) et (3) si l'écart entre les deux mesures n'est pas très grand. Les interprétations dépendent de la granularité du temps choisie. Un exemple de DBN sans flèches intra-temporelles est illustré dans la figure 3.4. En plus de la facilité d'interprétation des effets, ce genre de modèles tend à réduire l'espace de recherche du graphe.

Apprentissage des réseaux Bayésiens dynamiques

Pour l'apprentissage des RBDs, Friedman (Friedman et al., 1998) montre que la recherche peut être décomposée en recherche du modèle initial \mathcal{G}_0 comme un BN à partir

1. La signification des flèches inter-fenêtre temporelle est différente de celle des flèches intra fenêtré temporelle.

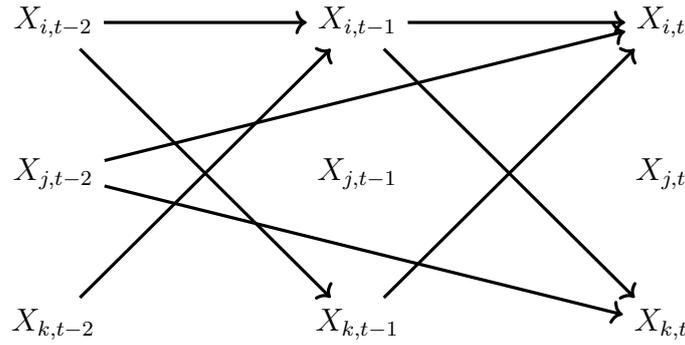


FIGURE 3.4 – Illustration d'un Réseau Bayésien dynamique (RBD) d'ordre $l = 3$ sans flèches intra-temporelles.

des données de variables aux temps $t = 0$ ($X_{1:p,t=0}$) et en recherche du graphe de transition $\mathcal{G}_{\rightarrow}$ à partir des données de transitions ($X_{1:p,t} \cup X_{1:p,t+l}$) selon le degré du RBD. D'autres algorithmes de scores ont été développés pour ces RBDs par Pena et al 2005 (Dojer, 2006; Wilczyński and Dojer, 2009; Vinh et al., 2012; Xuan Vinh et al., 2012). D'autres auteurs ont proposé des méthodes issues des *constraint-based* (Chu and Glymour, 2008; Moneta and Spirtes, 2006; Moneta et al., 2011; Opgen-Rhein and Strimmer, 2007). Trabelsi (Trabelsi et al., 2013b; Trabelsi, 2014) a quant à elle, proposé une version dynamique de l'algorithme *hybride* MMHC.

Cas des réseaux Bayésiens dynamiques non-stationnaires

Comme précisé en introduction, les réseaux Bayésiens dynamiques font l'hypothèse que la structure est constante au cours du temps. Paradoxalement la définition des RBDs non-stationnaires contredit cette hypothèse. Robinson et Hartemink (Robinson and Hartemink, 2010) ont proposé un algorithme d'apprentissage des RBDs non-stationnaires basé sur la méthode des scores comme illustré dans la figure 3.5. Dans leur cas, chaque fenêtre de temps est représentée par un RBD différent et permet ainsi de capturer les différents motifs rencontrés au cours du temps. Le graphe initial est noté \mathcal{G}_1 , les suivants $\mathcal{G}_2, \mathcal{G}_3, \dots, \mathcal{G}_m$. L'ensemble des arêtes qui changent (ajout ou déletion) \mathcal{G}_i et \mathcal{G}_{i+1} est défini dans δg_i .

Song (Song et al., 2009) propose de modéliser des RBD non-stationnaires via des *Time-Varying Dynamic Bayesian Networks* (TV-DBN). Dans ce TV-DBN, $\mathcal{G}^t = (\mathcal{V}, \varepsilon^t)$ est modélisé comme les relations indépendances conditionnelles entre \mathbf{X}^{t-1} et \mathbf{X}^t avec $\mathbf{X}^t = (X_1^t, \dots, X_p^t)^T$ le vecteur représentant les p variables au temps t , \mathcal{V} l'ensemble des variables $\mathbf{X}^{1:T}$ (i.e, chaque noeud de \mathcal{V} correspond à une séquence de variables $X_i^{1:T}$). L'en-

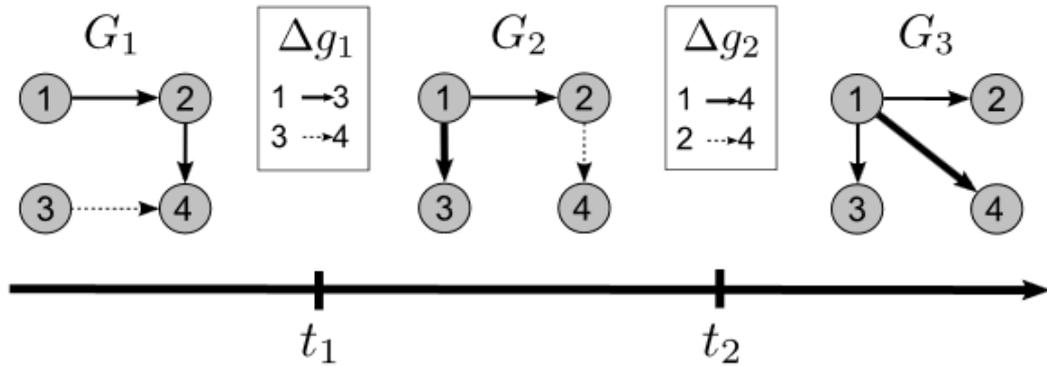


FIGURE 3.5 – Un exemple de RBDns avec les composants *temps de transition* t_1, t_2 , ainsi que les ensembles de changements d'arêtes δg_1 et δg_2 . Les arêtes qui sont ajoutées par rapport au temps précédent sont plus épaisses et celles qui vont disparaître au temps suivant sont représentées en pointillés (Robinson and Hartemink, 2010).

semble des arêtes $\varepsilon^t \subseteq \mathcal{V} \times \mathcal{V}$ contient les flèches de \mathbf{X}^{t-1} à \mathbf{X}^t . Une flèche $(i, j) \notin \varepsilon^t$ si et seulement si X_i^t est conditionnellement indépendant de X_j^{t-1} en sachant les autres variables du modèle. Ces TV-DBN sont utilisés par Wang (Wang et al., 2008, 2011).

La formalisation des RBDs non-stationnaires suit implicitement un processus de chaîne de Markov d'ordre 1, c'est à dire que les variables ne sont influencées que par des variables au temps $t-1$. On pourrait considérer que les principes de ces modèles soient très appropriés aux RBDs : modéliser des structures changeantes sur la base d'un modèle qui fait l'hypothèse de l'absence de changement est incohérent. De plus cela génère autant de RBDs qu'il y a de temps de mesures. Dans notre approche plutôt que de modéliser un processus non-stationnaire à l'aide d'un RBD, on préférera modéliser l'ensemble des variables avec les différents temps de mesure à l'aide d'un simple RB.

3.3 Chronologically ordered PC-algorithme (COPC)

3.3.1 Intuition

Notre objectif est d'étendre la méthode de l'IDA (cf section 2.4.1) en intégrant les expositions dépendantes du temps dans le PC-stable. Jusqu'à présent nous avons parlé des différentes hypothèses sur la structure des données répétées associées au DAG. Le travail sur les RBDs étant déjà bien avancé, nous voulons ici creuser un peu plus en ne faisant pas d'hypothèse sur la vraie structure sous-jacente (la structure ne change pas au cours du temps). Les

algorithmes d'apprentissage de RBDs non-stationnaires ne s'intéressent généralement qu'à des fenêtres temporelles entre deux mesures de temps (RBD d'ordre 1); nous ne limiterons pas dans cet algorithme la recherche à une fenêtre de temps précise.

Intuitivement, si l'on applique un algorithme d'apprentissage sur des données répétées, le CPDAG résultant ne devrait pas contenir de flèche de descendant à parent tel que $X_{i,t'} \rightarrow X_{i,t}$ où $t < t'$, puisque qu'une variable mesurée à un temps t' ne peut pas influencer une valeur passée de cette variable. Cela signifie que, dans la première étape, quand les indépendances conditionnelles sont testées entre deux variables mesurées aux temps t et t^* où $t \geq t^*$, les variables mesurées aux temps t' (avec $t' > t^*$) ne devraient pas être testées dans l'ensemble de séparation S .

Contrairement aux RBDs, nous ne faisons pas l'hypothèse que les structures entre les variables du DAG sous-jacent (ou vrai DAG) sont les mêmes au temps t ou au temps t' comme illustré dans la Figure 3.6.

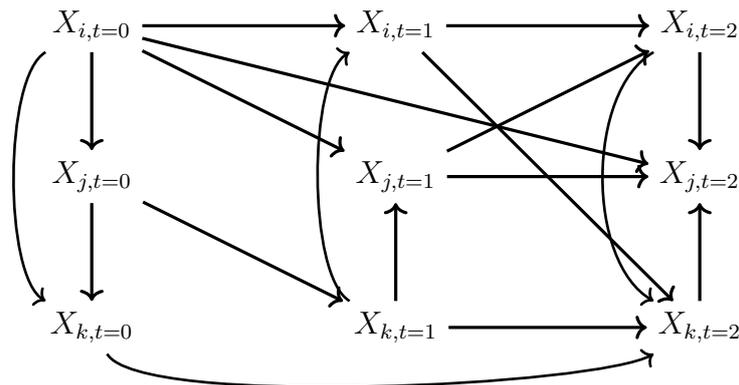


FIGURE 3.6 – Exemple de DAG *statique* avec des mesures répétées.

La méthode de Meek pour l'intégration d'information a priori se fait après avoir appris le CPDAG (Meek, 1995a; Perković et al., 2017). En utilisant les propriétés de la *d-séparation*, on peut montrer que tester l'indépendance de $X_{i,t}, X_{j,t'}$ conditionnellement à X_{i,t^*} avec $t < t' < t^*$ induit une dépendance conditionnelle à X_{i,t^*} . En effet Robins (Robins and Hernán, 2004) illustre les associations structurelles identifiables grâce aux DAGs et à la *d-séparation*. Il rappelle qu'une association peut être trouvée dans 3 cas :

1. *Cause et effet* : Si la variable A cause B ou inversement, alors elles vont être en général associées.
2. *Causes communes* : Si les variables A et B partagent une cause commune C , alors elles seront associées même si il n'y a aucun effet direct de A à B ou inversement.

3. *Effets Communs* : Deux variables A et B avec un effet commun C seront conditionnellement associées si l'association est mesurée en ajustant sur l'effet commun.

Le nombre de tests à effectuer peut être important et augmente inutilement la complexité de l'algorithme.

Exemple. Si l'on considère la structure du DAG de la figure 3.6 comme DAG sous-jacent et que l'on teste l'indépendance de $(X_{i,t=1}, X_{j,t=1} | X_{i,t=2})$, comme $X_{i,t=2}$ est un effet commun (collider) de $X_{i,t=1}$ et de $X_{j,t=1}$ alors $(X_{i,t=1}, X_{j,t=1} \not\perp X_{i,t=2})$.

3.3.2 Proposition

Dans ce premier axe de thèse, nous proposons d'étendre l'algorithme PC (dans sa version stable) pour l'apprentissage de données répétées de façon discrète. Contrairement à Meek, nous n'intégrerons pas l'information uniquement à partir du CPDAG mais dès l'apprentissage du squelette puis également lors de l'étape de la recherche des v -structures.

Pour rappel, dans l'étape 1 de l'algorithme PC (algorithme 1.4), la première étape est l'apprentissage du squelette par les tests d'indépendances deux à deux des variables ; puis les indépendances conditionnelles sont testées en ajustant sur 1 noeud, puis 2,3 etc. Comme décrit dans la section précédente, dans cette modification de la première étape, nous n'allons pas tester les indépendances conditionnelles de variables mesurées à un temps postérieur aux temps des variables testées : pour l'indépendance conditionnelle de $(X_{i,t}, X_{j,t'} | X_{k,t^*})$, les variables X_{k,t^*} avec $t^* > t' \geq t$ ne seront pas testées. Cette étape est détaillée dans l'algorithme 3.1. Une fois le squelette appris, les arêtes telles que $X_{i,t} - X_{j,t'}$ avec $t < t'$ sont dirigées comme $X_{i,t} \rightarrow X_{j,t'}$. Les arêtes entre les variables mesurées à un même temps t quant à elles seront dirigées ou non dans recherche de v -structures et avec l'application des règles d'orientation de Meek qui correspondent aux étapes 2 et 3 de l'algorithme 1.3.

Exemple. Soit le graphe complet \mathcal{G} comme illustré dans la figure 3.7a où l'on applique notre algorithme. Dans une première étape, les indépendances seront d'abord testées 2 à 2 pour donner le graphe \mathcal{G}' illustré dans la figure 3.7b, puis les indépendances conditionnelles seront alors testées.

Une fois les indépendances des variables testées deux à deux, l'algorithme va tester les indépendances conditionnelles en respectant la temporalité. Ici dans le squelette \mathcal{G}' la première paire à tester est entre $X_{i,t=0}$ et $X_{j,t=0}$. On remarque que les potentielles variables

Algorithme 3.1 : Étape 1 de l'algorithme COPC-stable.

Entrées : Données $\mathcal{D} = \{X_{1,t}, \dots, X_{p,T}\}$, l'ensemble des noeuds \mathbf{V} ordonné, seuil de significativité α

- 1 Former un graphe complet non dirigé \mathcal{G} à partir de l'ensemble \mathbf{V} ;
 - 2 $n = -1$;
 - 3 **répéter**
 - 4 $n = n + 1$;
 - 5 **pour tous les** arêtes de $X_{i,t}$ dans \mathcal{G} **faire** $adjsep(X_{i,t}) = adj(X_{i,t}, \mathcal{G})$;
 - 6 **répéter**
 - 7 Sélectionner une paire de variables adjacentes $X_{i,t}$ et $X_{j,t'}$ dans \mathcal{G} tel que $|adjsep(X_{i,t}) \setminus \{X_{j,t'}\}| \geq n$;
 - 8 **répéter**
 - 9 Sélectionner un sous ensemble $\mathbf{S} \subseteq adj(X_{i,t}, \mathcal{G}) \setminus \{X_{j,t'}, X_{k,t^*}\}$ avec $|\mathbf{S}| = n$ et $t^* > t' \geq t$;
 - 10 **si** $X_{i,t} \perp\!\!\!\perp X_{j,t'} | \mathbf{S}$ **alors** Supprimer $X_{i,t} - X_{j,t'}$ dans \mathcal{G} ;
 - 11 **sepset** $(X_{i,t}, X_{j,t'}) = \text{sepset}(X_{j,t'}, X_{i,t}) = \mathbf{S}$;
 - 12 **jusqu'à** $X_{i,t}$ et $X_{j,t'}$ ne sont plus adjacents dans \mathcal{G} où tous les ensembles $\mathbf{S} \subseteq adjsep(X_{i,t}) \setminus \{X_{j,t'}, X_{k,t^*}\}$ avec $|\mathbf{S}| = n$ et $t^* > t' \geq t$ sont testés pour la d -séparation;
 - 13 **jusqu'à** ce que toutes les paires adjacentes $(X_{i,t}, X_{j,t'})$ dans \mathcal{G} avec $|adjsep(X_{i,t}) \setminus \{X_{j,t'}\}| \geq n$ soient testées;
 - 14 **jusqu'à** ce que toutes les paires adjacentes $(X_{i,t}, X_{j,t'})$ dans \mathcal{G} satisfassent $|adjsep(X_{i,t}) \setminus \{X_{j,t'}\}| \leq n$;
- Sorties** : CPDAG $\hat{\mathcal{G}}$, l'ensemble des noeuds sepset qui satisfont la d -séparation
-

d'ajustement sont $X_{i,t=1}, X_{j,t=1}, X_{j,t=2}$. L'algorithme PC original aurait testé toutes les indépendances conditionnelles à savoir $ind(X_{j,t=0}, X_{i,t=0} | X_{i,t=1})$, $ind(X_{j,t=0}, X_{i,t=0} | X_{j,t=1})$ et $ind(X_{j,t=0}, X_{i,t=0} | X_{j,t=2})$. Dans notre version COPC, ces tests d'indépendances conditionnelles ne sont pas possibles car toutes les variables d'ajustement ont un temps de mesure postérieur à celui des variables testées.

3.3.3 Effet causal

Comme introduit dans le chapitre 2, à partir d'un graphe \mathcal{G} , et dans le cas de variables Gaussiennes, on avait défini l'effet causal de X sur Y comme les coefficients de régression β_1 de X dans la régression linéaire de Y en fonction de X et de $pa(X, \mathcal{G})$:

$$E(Y|X, pa(X, \mathcal{G})) = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_{pa(X, \mathcal{G})_i} pa(X, \mathcal{G})_i. \quad (3.5)$$

Cependant, dans l'application motivant notre recherche, on se trouve dans le cas où les co-variables sont Gaussiennes et l'évènement d'intérêt binaire, c'est pourquoi la relation est

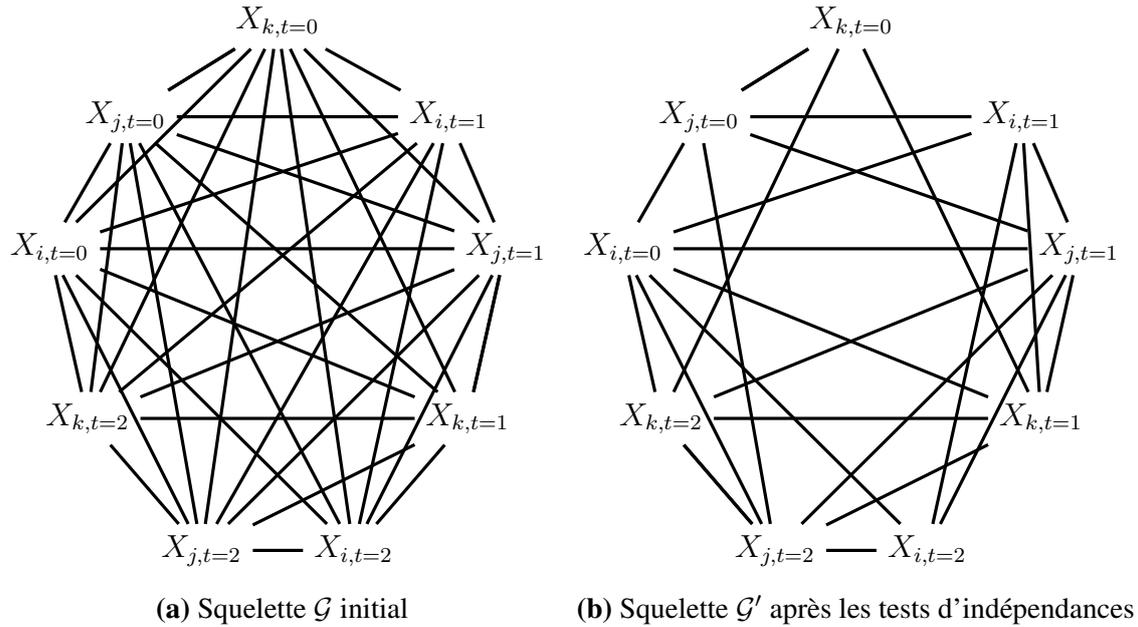


FIGURE 3.7 – Etat du squelette durant l'étape d'apprentissage.

linéarisée en utilisant la fonction de lien *logit* comme seuil :

$$\text{logit}P(Y|X, \text{pa}(X, \mathcal{G})) = \beta_0 + \beta_1 X + \beta_{\text{pa}(X, \mathcal{G})_i} \text{pa}(X, \mathcal{G})_i. \quad (3.6)$$

Dans le cas où le nombre d'observations est faible (cf section 3.5), le phénomène de « séparation » (Albert and Anderson, 1984) peut survenir. En effet, les sujets ayant $Y = 1$ et $Y = 0$ peuvent être totalement discriminés par seulement une ou plusieurs covariables. La vraisemblance converge, alors qu'au moins un paramètre diverge vers $\pm\infty$, menant à des mesures d'odds ratio infini. Pour palier cette situation, Firth a proposé de pénaliser la vraisemblance (Firth, 1993). Plusieurs études ont montré l'efficacité de cette correction (Heinze and Schemper, 2002; Heinze, 2006). Nous proposons donc dans cette partie d'utiliser la correction de Firth pour l'estimation d'effets causaux via l'équation 3.6. La correction de Firth est implémentée dans le package R *logisticf* (Heinze and Ploner, 2004). Plus de détails sont apportés dans l'annexe A.

Dans les travaux de Maathuis (Maathuis et al., 2009), l'importance des effets causaux était basée sur la taille d'effet. Dans notre méthode, nous utilisons le stability selection avec la méthode de rééchantillonnage comme décrite dans (Stekhoven et al., 2012; Meinshausen and Bühlmann, 2010) (cf section 2.4.2). Nous préférons ici sélectionner les effets causaux robustes.

3.4 Étude de simulation

Pour évaluer notre nouvel algorithme COPC et le comparer à l'algorithme PC-stable, une étude de simulations a été mise en place. Nous avons étudié dans un premier temps la capacité à apprendre la vraie structure du DAG avec les bonnes orientations temporelles, puis nous avons comparé les estimations d'effets causaux à partir des CPDAGs issus des deux algorithmes.

3.4.1 Génération des données

Pour que les données simulées correspondent à la structure de DAG souhaitée, la génération des données s'est faite en deux étapes : (1) Génération de DAGs, (2) simulation des données à partir des DAGs. Pour cette étude de simulations, nous avons appliqué les algorithmes d'apprentissages sur différents DAGs générés aléatoirement. Nous avons fait l'hypothèse que les variables n'avaient pas les mêmes effets au cours du temps et que l'évènement d'intérêt était mesuré en dernier. Pour la génération des DAGs, plusieurs paramètres étaient à prendre en compte : le nombre p de variables, l'évènement d'intérêt Y , le nombre de visites T et le nombre maximum de parents par noeuds $maxP$. La génération du DAG aléatoire suivait le schéma suivant : une matrice de proximité pM nulle de taille $(p \times T + 1) \times (p \times T + 1)$ était générée. La matrice de pM se résume par :

$$pM = \begin{pmatrix} a_{1,1} & a_{1,2} & \dots & a_{1,p} \\ a_{2,1} & a_{2,2} & \dots & a_{2,p} \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ a_{p,1} & a_{p,2} & \dots & a_{p,p} \end{pmatrix}, a = \{0, 1\}. \quad (3.7)$$

La matrice de proximité résume les relations entre les noeuds :

- Si $X_i \rightarrow X_j$ alors $[i, j] = 1$.
- Si $X_i \leftarrow X_j$ alors $[j, i] = 1$.
- Si $X_i \text{ --- } X_j$ alors $[i, j] = [j, i] = 1$.
- Si $X_i \not\sim X_j$ alors $[i, j] = [j, i] = 0$.

Puis pour chaque élément de la matrice pM , un tirage au sort suivant une loi de *Bernoulli*(0.5) de la présence d'une flèche entre X_i et X_j en respectant les contraintes temporelles telles que $[i_t, j_{t+1}] = 0$ et $diag(pM) = 0$. Enfin pour chaque colonne, n'est gardé qu'un maximum

$maxP$ de flèches. Une fois la matrice de proximité obtenue, la matrice des poids wM de taille $(p \times T + 1) \times (p \times T + 1)$ est générée à partir de celle-ci en appliquant pour chaque flèche ($[i, j] = 1$) un effet tiré à partir d'une loi $U(0, 1)$. De cette façon, il est possible d'obtenir des DAGs aléatoires qui ont une structure comme dans la Figure 3.6.

Les DAGs pouvant être modélisés par des équations structurelles (cf section 2.3), toutes les relations impliquées par le vrai DAG étaient générées par celles-ci. Cependant, bien que nous n'imposons pas une flèche de façon automatique entre $X_{i,t}$ et $X_{i,t+1}$ à toutes les visites, les données étaient générées de façon à ce que les mesures entre chaque visite soient corrélées entre elles. Pour cela nous avons généré chaque variable et les mesures répétées $\mathbf{X}_{i,1:T}$ selon une loi Gaussienne multivariée avec une structure de corrélation autorégressive.

$$\mathbf{X}_{i,1:T} = \left(\mu = \begin{pmatrix} \mu_1 \\ \vdots \\ \mu_T \end{pmatrix}, \Sigma = \begin{pmatrix} 1 & \rho^1 \sigma^2 & \dots & \rho^T \sigma^2 \\ \rho^1 \sigma^2 & 1 & \dots & \rho^{T-1} \sigma^2 \\ \vdots & \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho^T \sigma^2 & \rho^{T-1} \sigma^2 & \dots & 1 \end{pmatrix} \right), \quad (3.8)$$

où σ^2 représente la covariance et ρ la corrélation.

Cette structure dite autoregressive nous permet de générer des mesures de biomarqueurs qui sont très corrélées selon que la mesure est proche dans le temps et moins corrélées quand les mesures sont éloignées. Puis les relations impliquées par le DAG généré dans l'étape précédente sont simulées à partir de ses équations structurelles. Si les variables ont au moins 1 parent, ils sont simulés de la façon suivante :

$$X_{i,t} = \mu_t + \sum_{j=1}^Z (wM_{j,i} \times pa_j(X_{i,t'}, \mathcal{G})) + \epsilon_{X_{i,t}}, \quad (3.9)$$

où Z est le nombre total de parents, avec $t' \leq t$, wM est la matrice des poids ou coefficients et $\epsilon_{X_{i,t}} \sim N(0, 1)$. Notre évènement d'intérêt étant binaire, nous l'avons généré selon une loi logit inverse :

$$Y = \text{Bernouilli}(\text{logit}^{-1}(\sum_{j=1}^Z (wM_{j,p \times T+1} \times pa_j(Y, \mathcal{G})) + \epsilon_Y)), \quad (3.10)$$

où $\epsilon_Y \sim N(0, 1)$.

3.4.2 Scénarios

Pour comparer le nouvel algorithme COPC à l'algorithme PC-stable, une étude de simulations a été réalisée. Un total de 8 scénarios ont été sélectionnés en utilisant les paramètres suivants : Le nombre de variables $p = 20$, le nombre de visites $T \in \{4, 6\}$, $maxP = 3$ le nombre maximum de parents par noeuds, $n \in \{50, 1000\}$ le nombre de patients, $\alpha \in \{0.02, 0.2\}$ le seuil de significativité, $\rho \in \{0.5, 0.7\}$ la corrélation entre covariables et $\mu = 0$ et $\sigma = 1$ la moyenne et l'écart type des covariables. Pour chaque scénario nous avons calculé le SHD, la sensibilité et spécificité des CPDAGs estimés à partir du PC-stable et du COPC-stable avec 500 réplifications par scénario.

3.4.3 Résultats

Les résultats des simulations sont présentés dans le tableau 3.1. Quelque soit le scénario, l'algorithme COPC-stable a de meilleures sensibilités que le PC-stable, signifiant que le pourcentage de faux négatifs était moins élevé dans les CPDAGs estimés avec COPC-stable que dans ceux estimés avec PC-stable.

TABLE 3.1 – Moyennes des sensibilités, spécificités et SHD pour les algorithmes PC-stable et COPC-stable.

T	n	α	Se PC-stable (et) %	Se COPC-stable (et) %	Sp PC-stable (et) %	Sp COPC-stable (et) %	SHD PC-stable (et)	SHD COPC-stable (et)
4	1000	0.02	58.1(0.6)	63.2(0.5)	98.7(0.1)	98.8(0.1)	333 (9)	279 (7)
		0.2	58.1(0.5)	64.1(0.5)	98.6(0.1)	98.5(0.1)	340 (9)	288 (8)
	50	0.02	54.9(0.5)	57.0(0.6)	99.2(0.1)	99.4(0.1)	338 (8)	299 (9)
		0.2	56.3(0.6)	59.0(0.6)	98.9(0.1)	99.1(0.1)	339 (9)	296 (8)
6	1000	0.02	56.6(0.4)	60.7(0.4)	99.0(0.1)	98.9(0.1)	504 (10)	466 (8)
		0.2	56.6(0.4)	61.6(0.4)	98.9(0.1)	98.6(0.1)	521 (9)	491 (10)
	50	0.02	54.1(0.3)	55.6(0.4)	99.4(0.1)	99.5(0.1)	484 (9)	455 (11)
		0.2	55.2(0.4)	57.5(0.5)	99.2(0.1)	99.3(0.1)	494 (11)	454 (12)

Au niveau de la spécificité, les deux méthodes ont montré d'excellents résultats ($\approx 98\%$). A T égal, augmenter le seuil de significativité α tend à augmenter la sensibilité de 2% quand le nombre d'observations est faible alors qu'il reste presque inchangé quand le nombre d'observations est grand ; alors qu'augmenter le seuil de significativité α tend à diminuer légèrement la spécificité. Réduire le nombre de patients de 1000 à 50 conduit à une réduction globale de la sensibilité et du SHD, et à une augmentation de la spécificité. Au niveau du SHD, l'algorithme COPC-stable avait une mesure globalement inférieure à celle de l'algorithme PC-stable (≈ 335 vs 280) pour $T = 4$ et ≈ 500 vs 460 pour $T = 6$.

Pour les effets causaux, les estimations basées à partir des CPDAGs issus de COPC-stable avaient une meilleure précision que les estimations à partir des CPDAGs issus de PC-stable. Les estimations des effets causaux divergeaient peu pour les biomarqueurs mesurés aux temps $t = 1$ et $t = 2$ car les erreurs sur les variables d'ajustement ne se produisent qu'à des visites avancées ($t > 2$). L'erreur quadratique moyenne pour l'estimation des effets causaux est disponible dans l'annexe B.

3.5 Application

3.5.1 Contexte

La méthode développée dans ce 1^{er} axe de thèse a été appliquée à un jeu de données de mesures répétées de biomarqueurs issu d'une cohorte de patients (GOLD) du centre Gustave Roussy (Chaput et al., 2017).

Patients

Les 39 patients avec un mélanome métastatique et traités par ipilimumab étaient prospectivement inclus dans le centre Gustave Roussy. Le sérum était recueilli avant l'initiation du traitement (V_1), avant chaque injection d'ipilimumab (V_2, V_3, V_4) et 3 semaines après la fin du traitement (V_5).

Évènements d'intérêts

Trois évènements d'intérêts ont été considérés : la survenue précoce de toxicité, le décès précoce et la progression. La toxicité et le décès ont été défini comme précoces si les évènements avaient lieu 12 semaines après l'initiation du traitement. La progression a été définie comme une augmentation d'au moins 20% de la taille de la tumeur ou bien par l'apparition de nouvelles lésions 6 mois après l'initiation du traitement (Chaput et al., 2017).

Biomarqueurs immunologiques

Les biomarqueurs mesurés dans cette cohorte représentent différents niveaux du système immunitaire, allant des cellules immunitaires générales aux plus petits sous-groupes. C'est pourquoi la méthode a été appliquée sur différents modèles représentant différents niveaux

du système immunitaire représentés dans le tableau 3.2. Le système immunitaire est divisé en deux parties qui sont l'immunité innée et l'immunité acquise. Les différents modèles biologiques étudiés comprennent une partie de biomarqueurs communs qui sont majoritairement des biomarqueurs de l'immunité innée et quelques autres biomarqueurs non immunologiques mais qui ont un effet connu sur les événements d'intérêts. Le premier modèle intègre la mesure des CD4 et CD8 totaux pour les 5 visites. Le modèle 2 représente les CD4 et CD8 totaux discriminés par leur expression de marqueurs de polarisation (localisation). Enfin le modèle 3 représente les sous groupes de CD4 et CD8 tels que les CD4/8 naïfs, mémoires, effecteurs discriminés par leurs marqueurs de polarisation. Tous les marqueurs avaient été anonymisés mais les détails sont disponibles dans l'annexe C.

TABLE 3.2 – Modèles biologiques représentant les différents niveaux du système immunitaire.

Modèles	Biomarqueurs communs (n)	Cellules T adaptatives (n)	Nombre total de covariables
1	Non-immunologique et cellules immunitaires innées (35)	CD4 et CD8 (10)	45
2	Non-immunologique et cellules immunitaires innées (35)	CD4/CD8 exprimant des marqueurs de polarisation (185)	220
3	Non-immunologique et cellules immunitaires innées (35)	Sous groupe des CD4/CD8 exprimant des marqueurs de polarisation et migration (290)	325

3.5.2 Représentation

Pour résumer l'information contenue dans les CPDAGs, Kalish et al (Kalisch et al., 2010) ont proposé d'agréger les informations de plusieurs CPDAGs en un seul. La méthode qu'ils proposent est de représenter uniquement les arêtes et de rendre la taille des arêtes proportionnelle à leur fréquence d'apparition. Dans notre cas, seules les arêtes présentes dans au moins 20% des CPDAGs étaient représentées dans le CPDAG final.

3.5.3 Données manquantes

Il y avait dans notre application près de 15% de données manquantes. L'imputation multiple par équations chaînées a été utilisée pour estimer ces données manquantes avec le package R MICE (van Buuren et al., 2012). Les *missingness graphs* (Mohan et al., 2013) sont un outil très utile pour étudier le mécanisme des données manquantes et le recouvrement

d'une variable manquante. Nous avons appliqué les *missingness graphs* sur nos données pour identifier les mécanismes sous-jacents afin de déterminer la nature des données manquantes et la possibilité de leur imputation. Dans le cas de données missing at random (MAR), les données manquantes pouvaient être imputées sans biais alors que dans le cas de données missing not at random (MNAR), les données étaient imputées avec un léger biais. Plus de détails sont fournis dans l'annexe D.

3.5.4 Résultats

L'IDA et notre extension COPC ont été appliquées sur les données immunologiques mesurées à partir de la cohorte GOLD de patients traités par ipilimumab pour un mélanome métastatique. Chaque méthode a été exécutée sur un sous échantillon de 30 patients 500 fois. Le seuil de significativité a été défini à $\alpha = 0.02$.

Comme attendu, les CPDAGs obtenus grâce au PC-stable contiennent des flèches qui ont été dirigées de façon non chronologique contrairement aux CPDAGs obtenus avec notre méthode (voir tableau 3.3). Un sous-ensemble du CPDAG final résumant l'information pour le modèle 3 est illustré dans la figure 3.8.

TABLE 3.3 – Nombre moyen d'arêtes (et) en fonction de la version de l'algorithme ainsi que du modèle biologique sur 500 runs.

	Arêtes dirigées	Arêtes bidirigées	Arêtes faussement dirigées	Total
PC-algo (modèle 1)	0 (0.1)	23 (0.2)	17 (0.2)	22 (0.1)
COPC-algo (modèle 1)	27 (0.2)	7 (0.3)	0 (0)	34 (0.3)
PC-algo(modèle 2)	3 (0.2)	120 (0.5)	76 (0.5)	122 (0.5)
COPC-algo (modèle 2)	120 (0.6)	58 (0.4)	0 (0)	178 (0.6)
PC-algo (modèle 3)	5 (0.2)	197 (0.8)	101 (0.7)	202 (0.7)
COPC-algo (modèle 3)	153 (1)	112 (0.7)	0 (0)	265 (1)

D'après le tableau 3.3, et les nombres moyens d'arêtes bidirigées, on voit également que la proportion d'arêtes bidirigées était plus petite dans chaque modèle biologique avec l'algorithme COPC : 100% vs 28% pour le modèle 1, 98% vs 40% pour le modèle 2 et 97% vs 40% dans le modèle 3. Cette réduction d'arêtes bidirigées se retrouvent également dans la réduction du paramètre d'*ambiguïté* θ_i qui représente le nombre d'estimations d'effets causaux parmi tous les DAGs possibles de la *classe équivalente de Markov*. Le tableau 3.4 montre que ce paramètre était plus petit avec l'algorithme COPC que l'algorithme PC.

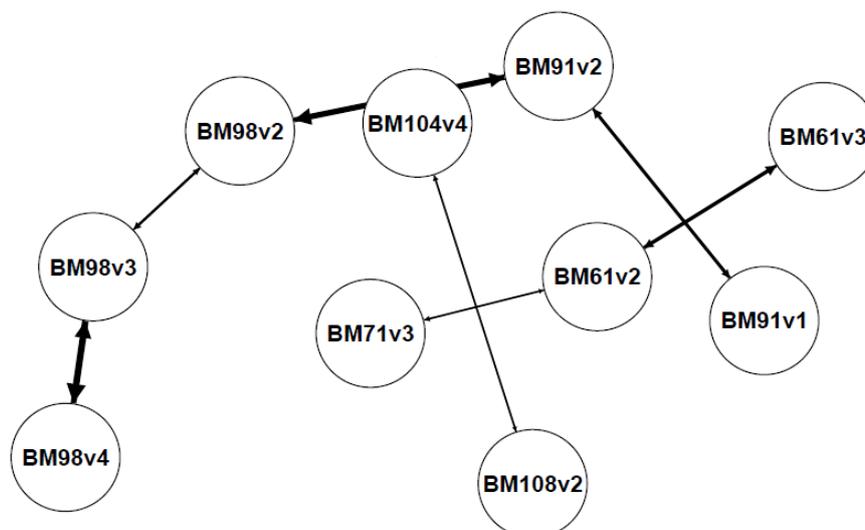


FIGURE 3.8 – Sous ensemble du CPDAG final pour le modèle 3 estimés à partir du PC-stable. L'épaisseur des flèches est proportionnelle à leur fréquence.

TABLE 3.4 – Probabilité d'avoir une certaine *ambiguïté* \hat{a} pour un biomarqueur avec un niveau d'alpha à 0.02 selon la version de l'algorithme.

Ambiguïté	Modèle 1		Modèle 2		Modèle 3	
	PC-stable	COPC-stable	PC-stable	COPC-stable	PC-stable	COPC-stable
$\hat{a} = 1$	0.243	0.676	0.153	0.599	0.061	0.437
$\hat{a} = 2$	0.568	0.297	0.655	0.356	0.693	0.494
$\hat{a} = 3$	0.189	0.027	0.192	0.045	0.245	0.069

Après l'estimation des CPDAGs en utilisant l'algorithme COPC-stable, les effets causaux ont été estimés en utilisant le *do-calculus* de Pearl. Pour déterminer quels biomarqueurs avaient un effet causal robuste, nous avons sélectionné les biomarqueurs qui avaient un PCER inférieur au seuil de 0.5%. Dans le modèle 1, il n'y avait aucun biomarqueur avec un PCER < 0.005 . Les figures 3.9 et 3.10 montrent des histogrammes d'effets causaux sur les 3 événements d'intérêts pour les modèles 2 et 3. Globalement, les effets causaux semblaient uniformément distribués entre 0 et 1. Cependant les biomarqueurs immunologiques avec un PCER < 0.005 présentant des effets causaux entre 0.6 et 0.8 pour tous les événements d'intérêts, alors que les non sélectionnés avaient des effets qui s'étendaient de 0 à 1.

Le tableau 3.5 montre le top des biomarqueurs retenus pour le modèle 2. On peut voir que certains biomarqueurs sont présents dans le top pour chaque événement d'intérêt mais différent par la visite. Par exemple, le biomarqueur BM30 est présent dans le top pour la

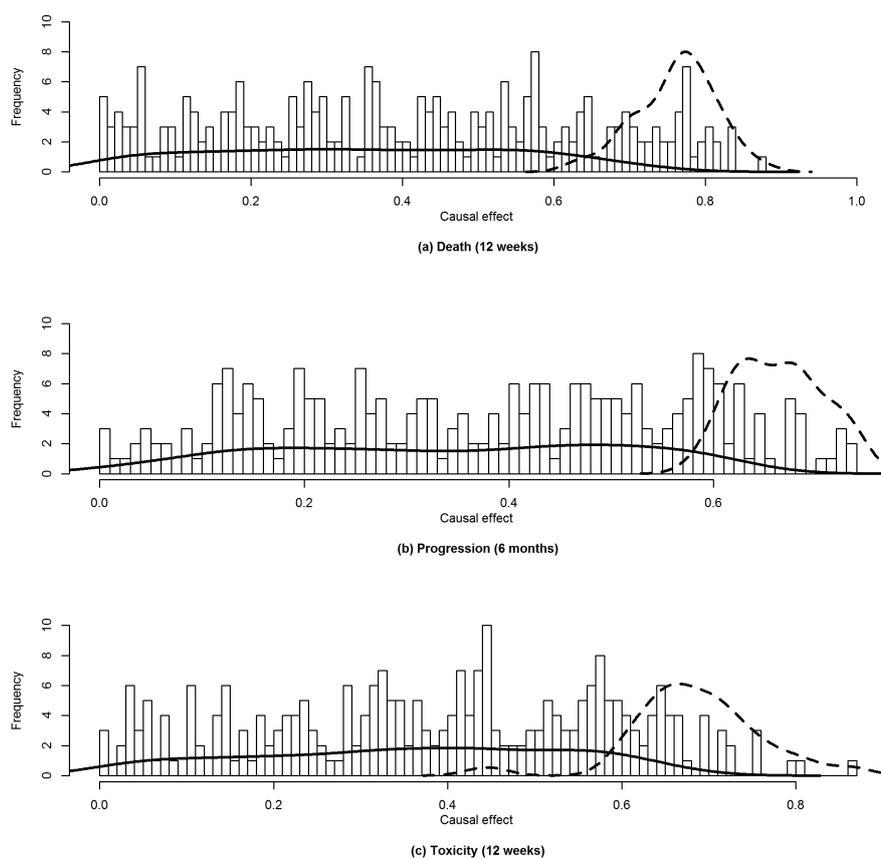


FIGURE 3.9 – Histogramme des effets causaux pour les biomarqueurs sur le décès, la progression et la toxicité pour le modèle 2 sur 300 runs. Les lignes en traits pleins et hachurés représentent respectivement la densité de Kernel pour les biomarqueurs avec un PCER $> 0.5\%$ et un PCER $\leq 0.5\%$.

toxicité à la visite 1, dans le top 10 de la progression à la visite 3 et à la visite 4 pour le décès prématuré.

3.6 Discussion

Dans cette partie, nous avons étendu la méthode IDA aux mesures répétées en introduisant la version chronologically ordered (CO) de l'algorithme PC. Notre méthode prend en compte l'information chronologique a priori qu'il existe entre les variables. Nous avons appliqué les deux méthodes sur des données simulées et sur un vrai jeu de données observationnelles de biomarqueurs immunologiques issu de patients traités pour un mélanome métastatique et traités par immunothérapie. En comparant les CPDAGs obtenus à l'aide des différentes méthodes, l'étude de simulation a montré que le PC-stable était moins sensible pour l'apprentissage de données répétées que le COPC-stable. Dans

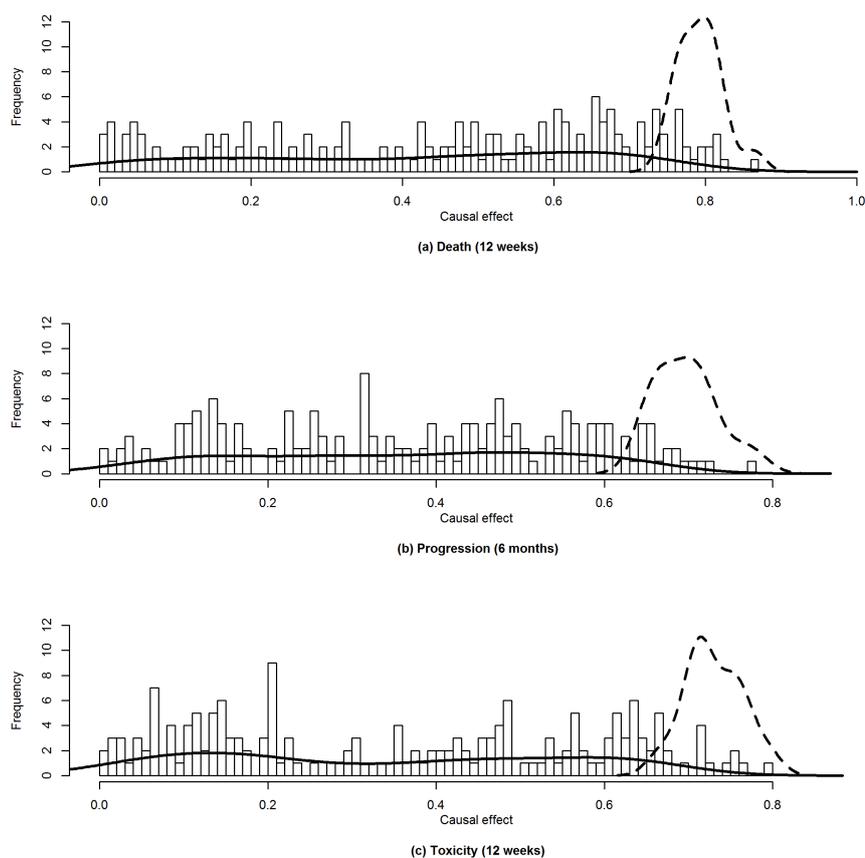


FIGURE 3.10 – Histogramme des effets causaux pour les biomarqueurs sur le décès, la progression et la toxicité pour le modèle 3 sur 300 runs. Les lignes en traits pleins et hachurés représentent respectivement la densité de Kernel pour les biomarqueurs avec un PCER $> 0.5\%$ et un PCER $\leq 0.5\%$.

l'application, les CPDAGs estimés à l'aide du PC-stable avaient en effet des chemins non ordonnés contrairement aux CPDAGs estimés avec COPC-stable qui respectaient l'ordre temporel des variables. De plus les CPDAGs estimés avec COPC-stable avaient en moyenne plus d'arêtes dirigées mais moins d'arêtes bidirigées que ceux estimés avec PC-stable. En effet, moins il y a d'arêtes bidirigées, moins il y a de possibilités de forcer la direction de celles-ci et donc le nombre de DAGs dans la *classe équivalente de Markov*.

Dans le COPC-stable, le nombre de tests effectués est considérablement réduit par rapport au PC-stable. Avec la prise en compte de l'ordre chronologique, le COPC-stable ne teste pas les indépendances de deux variables conditionnellement à une autre qui serait mesurée dans le futur. En revanche, le PC-stable qui va tester de façon naïve toutes les indépendances possibles augmentant ainsi le nombre de tests et conduisant à détecter des fausses relations.

TABLE 3.5 – Top 10 de biomarqueurs immunologiques avec un PCER $< 0.5\%$ dans le modèle 2. Le nombre suivant la lettre v indique le numéro de visite. Les indices réfèrent les biomarqueurs communs. Plus de détails sont disponibles dans l'annexe E.

Rang	Décès (12 semaines)			Progression (6 mois)			Toxicité 12 semaines		
	Biomarqueur	Mediane effet	PCER	Biomarqueur	Mediane effet	PCER	Biomarqueur	Mediane effet	PCER
1	BM16v2 ^a	0.81	0.0035	BM8v1 ^d	0.77	0.0031	BM7v4	0.79	0.0028
2	BM5v1	0.81	0.0035	BM44v4	0.72	0.0036	BM8v4 ^d	0.76	0.0034
3	BM42v3	0.8	0.0037	BM26v2	0.71	0.0041	BM16v3 ^a	0.75	0.0036
4	BM48v1	0.86	0.0037	BM30v3 ^b	0.71	0.0041	BM26v4	0.75	0.0036
5	BM42v2	0.8	0.0038	BM44v3	0.68	0.0042	BM7v3	0.76	0.0037
6	BM14v4	0.79	0.0039	BM45v1 ^e	0.7	0.0047	BM9v4 ^c	0.72	0.0039
7	BM30v4 ^b	0.8	0.0039	BM39v4 ^f	0.66	0.0049	BM39v3 ^f	0.72	0.0039
8	BM11v4	0.83	0.004	BM40v4	0.66	0.0049	BM32v3	0.71	0.0042
9	BM11v1	0.76	0.0042	BM14v2	0.66	0.005	BM30v1 ^b	0.67	0.0045
10	BM9v4 ^c	0.81	0.0043	-	-	-	BM45v1 ^e	0.71	0.0046

Trouver le vrai DAG causal est la finalité car il permet d'identifier les vrais effets causaux. C'est pourquoi la méthode de l'IDA avait été développée pour estimer les marges inférieures des tailles d'effets causaux de X_i sur Y et par la suite déterminer son importance. C'est une approche différente avec laquelle, au lieu de chercher un unique effet causal, un ensemble d'effets causaux sont estimés parmi toute la *classe équivalente de Markov*. Par conséquent, en identifiant cet ensemble, les effets peuvent être sélectionnés selon différentes méthodes. Sélectionner les biomarqueurs avec les plus grandes tailles d'effet comme fait par Stekhoven (Stekhoven et al., 2012) ou bien retenir un ensemble plus grand de biomarqueurs avec une faible probabilité que ceux-ci soient des faux positifs. Dans un contexte de grande dimension, la première approche va garder uniquement les biomarqueurs avec un effet causal fort, alors que la deuxième approche va permettre une liste d'effets causaux robustes. Cela permettra aux cliniciens d'avoir une piste sur quels biomarqueurs immunologiques investiguer avec des études pronostiques. Par exemple, si seule une mesure du marqueur est dans le top des effets, cela signifie-t-il que seule la mesure au temps 2 est importante ou bien a-t-il également un effet pendant les autres visites ? Naturellement dans un DAG causal, tous les effets doivent être reportés et pas uniquement les plus gros effets. Néanmoins, l'interprétation isolée d'un effet causal à une visite précise reste assez complexe. Si l'effet d'un biomarqueur est identifiable à une unique visite (PCER $<$ seuil), il peut s'agir du pic de la taille d'effet du biomarqueur. Le risque de faux-positifs α doit être contrôlé. Dans notre application, nous avons choisi le PCER car moins restrictif que d'autres méthodes telles que le FDR (False discovery rate) ou le FWER (Family-wise error

rate).

Il est important également de discuter les hypothèses faites dans cette étude. En effet, à l'inverse de ce qui a été développées jusqu'ici, le vrai DAG n'est possiblement pas dynamique et les effets ne sont forcément constants au cours du temps. En effet, un contexte biologique peut être bien plus complexe qu'une simple répétition de motifs. A l'origine, l'IDA faisait l'hypothèse que toutes les variables étaient continues, puis a été étendu au cas où toutes les variables sont discrètes (Kalisch et al., 2010). Dans cette première partie, il a été fait l'hypothèse que les covariables $\mathbf{X} = \{X_{,1}, \dots, X_p\}$ étaient continues mais que l'évènement d'intérêt était binaire. Toutes les covariables étaient également mesurées avec un intervalle de temps constant.

Le travail de cette première partie était motivé par le fait d'estimer des effets causaux parmi des biomarqueurs immunologiques mesurés de façon répétée. A partir de données observationnelles, les effets causaux ont pu être estimés avec le *do-calculus* et les CPDAGs estimés avec COPC-stable.

3.7 Conclusion

Dans ce chapitre nous avons proposé une extension de l'algorithme PC pour prendre en compte les données répétées qui ne suivent pas l'hypothèse d'effets constants au cours du temps et communément représentée par les réseaux Bayésiens dynamiques. Nous avons montré qu'elle permet un meilleur apprentissage du vrai DAG et donc une meilleure estimation des effets causaux.

Cependant le temps n'est pas la seule information a priori disponible. En immunologie, se priver des connaissances a priori des relations entre les variables n'est pas pertinent. Les experts travaillant sur le sujet disposent d'une vaste littérature et ont donc certaines informations a priori sur les relations des variables. Dans le prochain chapitre nous nous intéresserons à l'ajout d'opinions d'experts sur les relations entre variables pour l'amélioration de l'apprentissage du DAG.

Chapitre 4

Intégration du savoir de l'expert

Il sort dixième de l'école de police de Nice avec une moyenne de 11/20, ce qui est bien mais pas top.

Voix off / La cité de la peur

Ce chapitre fait l'objet d'un article intitulé *Integrating expert's knowledge constraint of time dependent exposures in Bayesian networks structure learning* et soumis dans la revue *Artificial intelligence in medicine*. Il est disponible dans l'annexe H.

Sommaire

4.1	Introduction	90
4.2	Revue de la littérature	91
4.3	Méthode	95
4.3.1	Notations	95
4.3.2	Extension aux réseaux Bayésiens dynamiques	96
4.3.3	Intégration du savoir	97
4.4	Étude de simulation	98
4.4.1	Opinions d'experts	99
4.4.2	Génération des données	100
4.4.3	Scénarios	101
4.4.4	Critères de jugements	102
4.4.5	Résultats	102
4.5	Discussion	104
4.6	Conclusion	107

4.1 Introduction

Avant de prendre des décisions importantes, nous cherchons toujours des conseils. On va naturellement demander au médecin pour un diagnostic ou interviewer un post-doc pour savoir si l'on a vraiment envie de commencer une thèse. On se dirige naturellement vers ceux qui ont étudié ou ont de l'expérience dans le sujet questionné. Comparé à nous, ils ont plus d'informations sur le sujet; ils sont des experts dans le domaine. Le savoir d'experts a depuis très longtemps été utilisé dans différents domaines d'aide à la décision (i.e. finance, politique, santé publique). En effet, quand le ministère de la santé veut mettre en place des nouvelles politiques de santé, il fait appel à ses conseillers pour avoir leur avis.

Jusqu'à maintenant, nous avons défini les réseaux Bayésiens, comment les représenter. Nous avons également vu les deux approches de les établir soit à partir du savoir de l'expert soit par apprentissage suivant un algorithme spécifique. La première approche est privilégiée quand le nombre de variables est faible alors que la deuxième est explorée lorsque le nombre de variables est important et certaines inconnues. Dans la première partie de la thèse, nous nous sommes focalisés sur l'apprentissage des graphes dans le contexte de données répétées en l'absence d'hypothèses de motifs répétés à travers le temps.

En général, on applique les algorithmes d'apprentissage sans connaissance d'information a priori entre les variables. Cependant, de l'information a priori peut exister et permettre d'identifier plus efficacement les réseaux. Certains auteurs ont proposé d'utiliser cette information a priori pour réduire la complexité des algorithmes d'apprentissage dans le cas de variables mesurées à un seul temps et avec les méthodes *score-based*. Dans ces méthodes, l'information est apportée sous la forme de contraintes *souples*, c'est à dire que l'information va influencer l'apprentissage sans jamais contredire les données. Or, en immunologie, où les biomarqueurs sont très corrélés entre eux, et où le nombre de patients est généralement faible, il est possible que les algorithmes d'apprentissage produisent des relations faussement positives à cause d'un manque de puissance. Dans ce contexte, nous choisissons d'utiliser l'information a priori comme contraintes *dures* pour 1) réduire l'espace de recherche et le nombre de tests à réaliser, et 2) éviter les relations faussement positives dues au manque de puissance.

Dans ce chapitre nous proposons une méthode pour l'intégration des connaissances a priori entre les variables dans le contexte de données répétées et à partir d'un algorithme

constraint-based.

Dans la section 4.2 je présenterai les méthodes déjà existantes, puis dans la section 4.3 j'introduirai notre nouvelle méthode et enfin dans la section 4.4 je présenterai les résultats d'une étude de simulation.

4.2 Revue de la littérature

Pour intégrer le savoir d'experts dans l'apprentissage des réseaux Bayésiens, plusieurs recherches ont été développées reposant sur des hypothèses différentes. En effet, l'acquisition du savoir et sa traduction en données sont également un vaste champ d'étude (Kidd, 1987). Certains auteurs proposent d'intégrer le savoir comme des distributions a priori (contraintes *souples*), d'autres comme des contraintes *dures*. Dans une des premières approches, développée par Heckerman (Heckerman, 1990), les experts informent des sous graphes du graphe de départ ensuite fusionnés par l'algorithme. Dans l'approche de Cooper et Herskovits (Cooper and Herskovits, 1992b), une interface a été développée permettant à l'utilisateur de proposer une structure hypothétique parmi l'ensemble des variables, et le programme calculait la probabilité de la structure sachant les données. Puis Meek (Meek, 1995a) a proposé d'identifier un ensemble de contraintes issues d'experts durant l'orientation des arêtes de l'algorithme PC comme illustré dans l'algorithme 4.1. L'algorithme permet de vérifier s'il y a une explication causale entre les indépendances (conditionnelles) apprises et l'ensemble des contraintes des experts.

Algorithme 4.1 : Construction du CPDAG à partir de contraintes d'experts.

Entrées : PDAG \mathcal{G} , opinions d'experts K

```

1 Soit  $\mathcal{G}' = \mathcal{G}$ ;
2 tant que  $K \neq \emptyset$  faire
3   Choisir une arête  $\{X_i \rightarrow X_j\}$  dans  $K$  ;
4    $K = K \setminus \{X_i \rightarrow X_j\}$  ;
5   si  $\{X_i \rightarrow X_j\}$  ou  $\{X_i - X_j\}$  est dans  $\mathcal{G}'$  alors
6      $X_i$  et  $X_j$  sont connectés comme  $X_i \rightarrow X_j$ ;
7     Orienter les arêtes restantes  $\mathcal{G}'$  avec les règles de Meek (Meek, 1995a)
8   fin
9   ECHEC
10 fin
Sortie : CPDAG  $\mathcal{G}'$  ou ECHEC

```

A partir du PDAG $\hat{\mathcal{G}}$ appris et des contraintes de l'expert K , l'algorithme tente de

construire un CPDAG en orientant les arêtes du PDAG avec les contraintes K . L'algorithme s'arrête si les flèches issues des données et K sont contradictoires. Heckerman (Heckerman et al., 1995) propose d'utiliser le score BDe (Bayesian Dirichlet equivalent) qui permet de combiner un réseau a priori défini par les experts avec les données pour estimer un nouveau graphe comme illustré dans la figure 4.1.

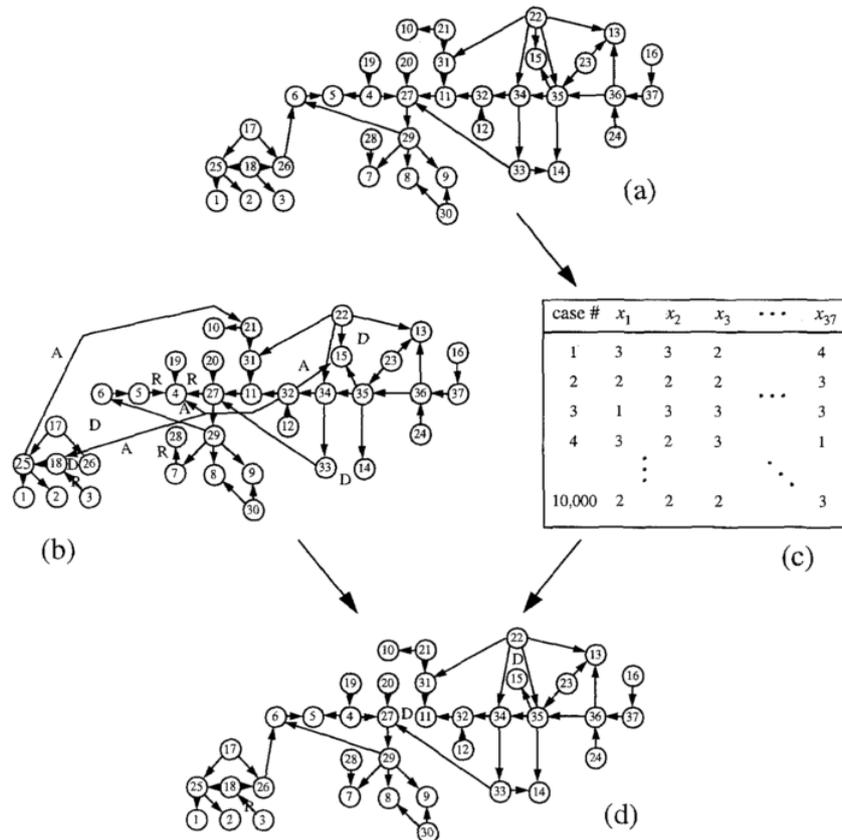


FIGURE 4.1 – Schéma de la méthode d'Heckerman (Heckerman et al., 1995) avec en (a) la vraie structure, (b) un réseau a priori défini par un expert, (c) les données issues de la vraie structure et (d) le réseau appris du réseau a priori et des données. Les arêtes qui sont ajoutées, supprimées ou inversées par rapport à la vraie structure sont indiquées respectivement par A (added), D (deleted) et R (reversed).

Dans ces méthodes, les experts renseignent de l'information sur la (quasi)totalité du réseau. Castelo et Siebes (Castelo and Siebes, 2000) permettent pour la première fois à l'expert de renseigner de l'information sur une partie des paires de variables, en utilisant toujours le score BDe. La probabilité d'un événement e selon le bagage de connaissance de l'expert ξ est notée $p(e|\xi)$. Dans leur étude, pour une paire de variables donnée, il existe 3 possibilités

liens : soit \rightarrow , \leftarrow ou \circledast . Pour chaque paire X_i, X_j , la distribution a priori est de la forme :

$$p(X_i \rightarrow X_j|\xi) + p(X_i \leftarrow X_j|\xi) + p(X_i \circledast X_j|\xi) = 1. \quad (4.1)$$

Pour les paires sans savoir de l'expert, sous l'hypothèse d'un prior uniforme, la distribution a priori est :

$$p(X_i \rightarrow X_j|\xi) = p(X_i \leftarrow X_j|\xi) = p(X_i \circledast X_j|\xi) = \frac{1}{3}. \quad (4.2)$$

Cette formalisation du savoir d'experts peut engendrer la création de graphes cycliques, c'est pourquoi la combinaison des priors est pondérée comme suit :

$$p(B_s|\xi) = c \prod p(X_i \rightleftharpoons X_j|\xi), \quad (4.3)$$

où c représente le coefficient de pondération pour se limiter aux DAGs et $p(X_i \rightleftharpoons X_j|\xi)$, les probabilités de connexions $p(X_i \rightarrow X_j|\xi)$, $p(X_i \leftarrow X_j|\xi)$ ou $p(X_i \circledast X_j|\xi)$. Richardson et Domingos (Richardson and Domingos, 2003) proposent quant à eux de combiner l'avis de plusieurs experts renseignant de l'information sur des parties disjointes du graphe. Parmi m experts, l'expert i donne un vecteur de savoir $E_i = \{e_{i,1}, \dots, e_{ij}, \dots, e_{id'}\}$ où $e_{ij} \in \{\circledast, \rightarrow, \leftarrow, \leftrightarrow\}$ et d' est le nombre de paires. Le calcul de la distribution a posteriori est donné par :

$$P(S|E, D) = \alpha P(S)P(E|S)P(D|S), \quad (4.4)$$

avec α une constante, $P(E|S)P(D|S)$ le score Bayésien Dirichlet étendu pour prendre en compte les avis d'experts. $P(E|S)$ qui représente le modèle des experts est donné par :

$$P(E|S) = \prod_{i=1}^m \prod_{j=1}^{d'} P(e_{ij}|\text{par}(e_{ij})), \quad (4.5)$$

avec $\text{par}(e_{ij})$ les parents de la paire j .

Dans les différentes méthodes concernant les algorithmes d'apprentissage *score-based* dans le cas de variables discrètes. Le savoir est ajouté sous la forme de distribution a priori sous différentes hypothèses. De Campos et Castellano (de Campos and Castellano, 2007) proposent d'utiliser le savoir comme des contraintes *dures* et non des contraintes flexibles comme précédemment citées. Ces contraintes *dures* sont alors supposées vraies pour tous les réseaux Bayésiens candidats. Dans son article, De Campos et Castellano s'intéressent à

3 contraintes : (1) l'existence de flèches et d'arêtes, (2) l'absence de flèches ou d'arêtes, et (3) l'existence d'un ordre. L'incorporation de ces contraintes est testée avec les méthodes *score-based* et *constraint-based*.

Tan (Tan et al., 2008) propose une autre méthode pour incorporer un prior informatif dans l'apprentissage du squelette de l'algorithme PC. En représentant la probabilité de l'expert sur l'existence d'une arête par une matrice B de taille $p \times p$, il propose de modifier le seuil de significativité des tests α en fonction de B et du niveau de confiance de l'expert comme indiqué ci-dessous :

$$\alpha = \begin{cases} 0 & \text{si } \alpha_0 \times (1 + \beta(B_{ij} - 0.5)) < 0, \\ 1 & \text{si } \alpha_0 \times (1 + \beta(B_{ij} - 0.5)) > 1, \\ \alpha_0 \times (1 + \beta(B_{ij} - 0.5)) & \text{sinon,} \end{cases} \quad (4.6)$$

où α_0 est le seuil de significativité initial et $\beta \in \{0, +\infty\}$ le paramètre de confiance sur l'information a priori. Quand la confiance est nulle, l'information a priori n'a pas d'effet sur la modification du paramètre α alors que si $\beta \rightarrow +\infty$, $\alpha = 1$ et donc le squelette est identique à B .

Flores (Flores et al., 2011) propose d'intégrer l'information en utilisant le score MML (cf section score chapitre 1). Dans son étude, l'élicitation d'information a priori prend la forme d'une matrice de taille $p \times p$ pour laquelle différentes entrées sont possibles par l'expert. Les relations se lisent dans le sens de lignes à colonnes : une flèche \rightarrow signifie que la variable en ligne avait un effet causal direct sur la variable en colonne (noté $R \rightarrow C$), $R < C$ indique que la réalisation de R précède C et $R - C$ faisant référence à une relation causale sans donner le sens alors que $R C$ indique une corrélation entre les deux variables.

Masegosa et Moral (Masegosa and Moral, 2013) proposent une méthode itérative où l'expert est sollicité à différentes étapes de la reconstruction comme illustré dans la figure 4.2. Ils décomposent l'apprentissage de la structure en plusieurs étapes : 1) recherche du squelette, 2) direction des arêtes du squelette par les experts et 3) apprentissage du DAG mais sans la contrainte du squelette précédemment estimé (des ajouts de flèches non présentes dans le squelette sont possibles).

Su (Su et al., 2014) propose d'utiliser l'information d'experts pour palier aux données manquantes. Ben Messaoud (Ben Messaoud et al., 2009) utilise l'information contenue dans les données ontologiques pour améliorer l'apprentissage de leur graphe avec des méthodes

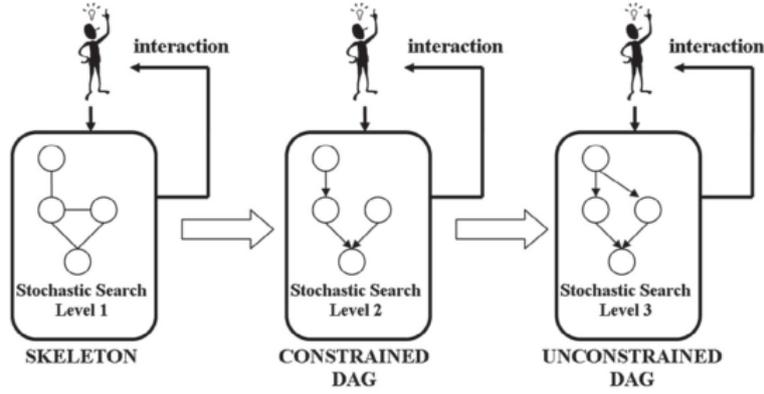


FIGURE 4.2 – illustration de la méthode interactive de (Masegosa and Moral, 2013).

score-based. Récemment Amirkhani (Amirkhani et al., 2017) a évalué l'effet de l'ajout de mauvaises informations a priori sur le score du DAG, à partir de probabilités différentes selon les experts.

4.3 Méthode

4.3.1 Notations

Dans notre étude, la structure sous-jacente est un réseau Bayésien dynamique sans flèches intra-temporelles. Seules les flèches dirigées du modèle de transition sont dirigées tel que $X_{i,t-1} \rightarrow X_{j,t}$. Nous faisons l'hypothèse qu'il y a un ordre fixe entre les variables et donc par définition un ordre fixe entre les paires de variables. Dans une fenêtre temporelle avec n noeuds, le nombre de paires est donné par $N = \frac{n(n-1)}{2}$. Soient deux temps de mesures $t - 1$ et t différents, $X_{i,t-1} \rightarrow X_{j,t}$ diffère de $X_{j,t-1} \rightarrow X_{i,t}$, donc le nombre total de paires est donné par $N = n(n - 1)$ et l'ensemble des paires est noté \mathbf{P} . Dans notre méthode, un certain nombre d'experts (noté R) peuvent donner une opinion sur l'ensemble ou une partie des paires. Chaque expert k donne une opinion sur la paire l qu'il connaît comme une probabilité d'avoir une connexion $p_{\rightarrow}^{kl} = p(X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1})$ ou non $p_{\oslash}^{kl} = 1 - p(X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1})$. Pour chaque paire, la probabilité $p(X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1})$ est donnée par un expert, puis on en déduit $p(X_{i,t} \oslash X_{j,t+1}) = 1 - p(X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1})$. Les opinions de chaque paire pour chaque expert sont résumées dans un ensemble \mathbf{O} de dimensions $R \times N$ tel que $\mathbf{O} = \{o_1^1, \dots, o_l^k, \dots, o_N^R\}$ où o_l^k représente l'opinion de la paire l de l'expert k avec $o_l^k = \{p_{\rightarrow}^{kl}, p_{\oslash}^{kl}\}$ si une opinion est donnée et $o_l^k = \oslash$ sinon. Les médianes des opinions o_l^k sont calculées (avec $o_l^k \neq \oslash$) créant

ainsi le nouvel ensemble $\mathbf{I} = \{i_1, \dots, i_N\}$ où $i_l = p_{\rightarrow}^l = \text{mediane}(p_{\rightarrow}^{kl})$, $p_{\circlearrowleft}^l = \text{mediane}(p_{\circlearrowleft}^{kl})$ et $i_l = \circlearrowleft$ si aucune opinion n'a été donnée pour la paire l .

4.3.2 Extension aux réseaux Bayésiens dynamiques

Le premier objectif de notre étude est d'étendre notre premier algorithme à l'apprentissage de réseaux Bayésiens dynamiques. L'algorithme COPC ne fait pas d'hypothèses sur la structure sous-jacente et permet d'identifier des structures changeantes au cours du temps. Comme nous considérons dans un premier temps l'ajout d'une information constante au cours du temps, nous supposons la structure sous-jacente comme constante au cours du temps. C'est pourquoi nous étendons l'algorithme COPC pour l'apprentissage de RBD.

Algorithme 4.2 : Etape ajoutée au COPC pour prendre en compte les RBDs.

Entrée : DAG \mathcal{G}

- 1 **pour** chaque paire (X_i, X_j) dans \mathcal{G} **faire**
 - 2 Soit F le nombre total de flèches entre $X_{i,t}$ et $X_{j,t+1}$;
 - 3 **si** $F > (T - 1)/2$ **alors** une flèche est forcée dans chaque fenêtre temporelle
entre $X_{i,t}$ et $X_{j,t+1}$ telle que $X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1}$;
 - 4 **fin**
 - 5 **sinon** toutes les flèches entre $X_{i,t}$ et $X_{j,t+1}$ sont supprimées telles que $X_{i,t} \circlearrowleft X_{j,t+1}$;
- Sortie :** DAG dynamique \mathcal{G}
-

Pour permettre l'apprentissage de RBD par le COPC, nous avons ajouté une étape supplémentaire après l'orientation totale des flèches qui est détaillée dans l'algorithme 4.2. Cette étape consiste à identifier un motif pour chaque paire et de le généraliser sur tout le graphe. Pour un nombre de visites T , le nombre possible d'arêtes pour une paire de variables $X_{i,t}, X_{j,t+1}$ est de $T - 1$ et F est le nombre de flèches observées entre $X_{i,t}$ et $X_{j,t+1}$. Si $F > (T - 1)/2$, alors une arête est présente dans chaque fenêtre temporelle pour cette paire. Au contraire si $F < (T - 1)/2$ alors il n'y a pas d'arête dans chaque fenêtre temporelle pour cette paire au sein du graphe final. Dans la suite du chapitre, cette version modifiée est appelée DynCOPC.

Remarque. *Quand on fait l'hypothèse d'un DAG dynamique sans flèches intra-temporelles alors la sortie de l'algorithme est un DAG et non un CPDAG. En effet cette hypothèse implique que les seules flèches possibles sont entre deux fenêtres temporelles (i.e. $X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1}$ comme dans la figure 4.3c). Lors de l'étape d'orientation des arêtes, celles-ci seront dirigées selon les contraintes temporelles, ainsi le graphe n'est plus un CPDAG car il n'y a*

plus d'arêtes bidirigées.

4.3.3 Intégration du savoir

Nous proposons d'utiliser les opinions d'experts comme contraintes *dures* dans le modèle de transition du RBD. Pour cela nous utilisons l'ensemble \mathbf{I} durant l'apprentissage du squelette. On regarde chaque élément de \mathbf{I} et on crée l'ensemble de contraintes \mathbf{C} en utilisant le schéma proposé dans l'algorithme 4.3. A partir des éléments non-vides de l'ensemble \mathbf{I} , on crée un ensemble de contraintes \mathbf{C} basé sur un processus de Bernoulli qui va nous conduire à retirer ou insérer des flèches.

Algorithme 4.3 : Etape pour la conversion des opinions d'experts en un ensemble de contraintes.

Entrée : Ensemble d'opinions d'experts \mathbf{I}

```

1 pour chaque paire  $l$  dans  $\mathbf{I}$  faire
2   si  $i_l = \emptyset$  alors
3     si  $\max(i_l) = p_{\rightarrow}$  alors
4       si  $\text{Bernoulli}(p_{\rightarrow}) = 1$  alors  $c_l = \{p_{\rightarrow} = 1, p_{\emptyset=0}\}$ ;
5       sinon  $c_l = \{p_{\rightarrow} = 0, p_{\emptyset=1}\}$ ;
6     sinon si  $\text{Bernoulli}(p_{\emptyset}) = 1$  alors  $c_l = \{p_{\rightarrow} = 0, p_{\emptyset=1}\}$ ;
7     sinon  $c_l = \{p_{\rightarrow} = 1, p_{\emptyset=0}\}$ ;
8   sinon  $c_l = \emptyset$ ;
9 fin

```

Sortie : L'ensemble des contraintes \mathbf{C}

L'ensemble \mathbf{C} représente les contraintes dérivées des opinions d'experts qui peuvent être décrit comme $\mathbf{C} = \{c_1, \dots, c_N\}$ où $c_l = \{p_{\rightarrow} = 1, p_{\emptyset} = 0\}$ si l'opinion a forcé l'insertion de la flèche et $c_l = \{p_{\rightarrow} = 0, p_{\emptyset} = 1\}$ si l'opinion a forcé le retrait de la flèche. Quand aucune opinion par aucun expert n'a été donnée pour une paire, $c_l = \emptyset$. Une fois l'ensemble \mathbf{C} trouvé, on peut facilement restreindre l'espace de recherche de l'algorithme COPC en modifiant l'étape 1 de recherche du squelette comme illustré dans l'algorithme 4.4.

La méthode fonctionne de la façon suivante : sous l'hypothèse d'un modèle VAR de premier ordre, on peut commencer avec un graphe non-dirigé tel que dans la Figure 4.3b (et non un graphe complet). Puis en utilisant \mathbf{C} , on peut enlever les arêtes selon les opinions d'experts et ainsi réduire l'espace de recherche à partir de l'étape 2 pour obtenir un graphe non-dirigé comme dans la figure 4.3c. Les modifications continuent à l'étape 8 de l'algorithme 4 où l'on restreint l'espace de recherche aux paires de \mathbf{C} qui n'ont pas eu d'opinions. Les

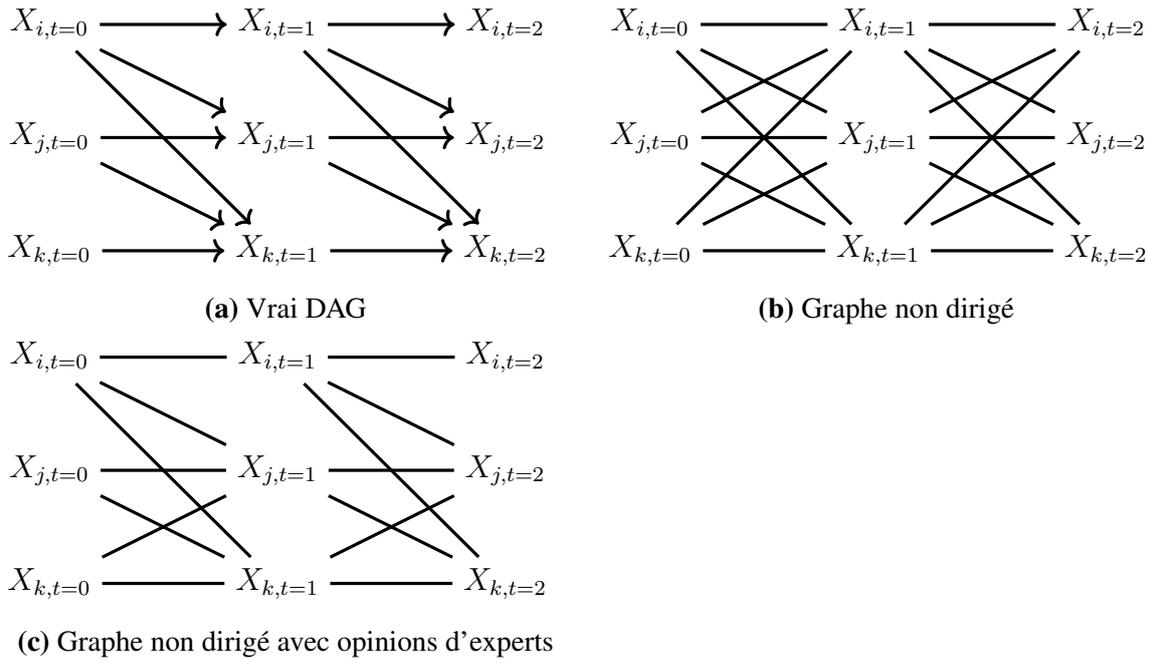


FIGURE 4.3 – Illustration de l'exemple avec en (a) le vrai DAG, le graphe non dirigé suivant un modèle VAR d'ordre 1 en (b) et le graphe non dirigé avec opinions d'experts en (c).

paires classées comme indépendantes avec l'algorithme 4.3 ($c_l = \{p_{\rightarrow} = 0, p_{\circlearrowleft} = 1\}$) sont retirées de l'espace de recherche à l'étape 2 alors que les autres ($c_l = \{p_{\rightarrow} = 1, p_{\circlearrowleft} = 0\}$) ne seront pas testées et seront présentes dans le graphe final. Nous nous référons à ces méthodes comme COPC_{expert} et COPC_{expert} dynamique (DynCOPC_{expert}).

Exemple. Soit le vrai DAG illustré par la figure 4.3a, le graphe non dirigé formé à l'étape 1 de l'algorithme 4.4 illustré par la figure 4.3b et $\mathbf{C} = \{X_{i,t}, X_{i,t+1} = \circlearrowleft; X_{i,t}, X_{j,t+1} = \{1, 0\}; X_{i,t}, X_{k,t+1} = \circlearrowleft; X_{j,t}, X_{j,t+1} = \circlearrowleft; X_{j,t}, X_{i,t+1} = \{0, 1\}; X_{j,t}, X_{k,t+1} = \circlearrowleft; X_{k,t}, X_{k,t+1} = \{0, 1\}; X_{k,t}, X_{j,t+1} = \circlearrowleft\}$ l'ensemble de contraintes d'experts obtenues à partir des opinions d'experts et de l'algorithme 4.3. La figure 4.3c représente le graphe non dirigé obtenu à partir de l'étape 2 de l'algorithme 4.4. La réduction de l'espace de recherche continue à l'étape 10 dans laquelle seulement les indépendances (conditionnelles) des paires avec $c_l = \circlearrowleft$ sont testées.

4.4 Étude de simulation

Pour mesurer l'efficacité de notre méthode et prouver l'utilité de l'utilisation des opinions d'experts comme contraintes *dures*, nous avons réalisé une étude de simulation. Le groupe d'experts avec différents niveaux d'expertises donnaient leurs opinions sur un certain pour-

Algorithme 4.4 : Étape 1 de l'algorithme DynCOPC.

Entrées : Données $\mathcal{D} = \{X_{1,t}, \dots, X_{p,T}\}$, l'ensemble des noeuds \mathbf{V} ordonné, seuil de significativité α

- 1 Former un graphe complet non dirigé \mathcal{G} à partir de l'ensemble \mathbf{V} qui respecte un modèle VAR d'ordre 1 sans flèches intra-temporelles comme illustré dans la figure 4.3b;
- 2 **pour** chaque paire l de \mathbf{C} **faire**
- 3 **si** $c_l = \{p_{\rightarrow} = 0, p_{\emptyset} = 1\}$ **alors** retirer la flèche dans \mathcal{G} pour la paire l tel que $X_{i,t} \otimes X_{j,t+1}$ à chaque fenêtre temporelle.;
- 4 **fin**
- 5 $n = -1$;
- 6 **répéter**
- 7 $n = n + 1$;
- 8 **pour** toutes les arêtes de $X_{i,t}$ dans \mathcal{G} **faire** $adjsep(X_{i,t}) = adj(X_{i,t}, \mathcal{G})$;
- 9 **répéter**
- 10 Sélectionner une paire de variables adjacentes $X_{i,t}$ et $X_{j,t'}$ dans \mathcal{G} tel que $|adjsep(X_{i,t}) \setminus \{X_{j,t'}\}| \geq n$ et $c_l = \emptyset$;
- 11 **répéter**
- 12 Sélectionner un sous ensemble $\mathbf{S} \subseteq adj(X_{i,t}, \mathcal{G}) \setminus \{X_{j,t'}, X_{k,t^*}\}$ avec $|\mathbf{S}| = n$ et $t^* > t' \geq t$;
- 13 **si** $X_{i,t} \perp\!\!\!\perp X_{j,t'} | \mathbf{S}$ **alors** supprimer $X_{i,t} - X_{j,t'}$ dans \mathcal{G} ;
- 14 $sepset(X_{i,t}, X_{j,t'}) = sepset(X_{j,t'}, X_{i,t}) = \mathbf{S}$;
- 15 **jusqu'à** ce que $X_{i,t}$ et $X_{j,t'}$ ne sont plus adjacents dans \mathcal{G} ou tous les ensembles $\mathbf{S} \subseteq adjsep(X_{i,t}) \setminus \{X_{j,t'}, X_{k,t^*}\}$ avec $|\mathbf{S}| = n$ et $t^* > t' \geq t$ soient testés pour la d -séparation;
- 16 **jusqu'à** ce que toutes les paires adjacentes $(X_{i,t}, X_{j,t'})$ dans \mathcal{G} avec $|adjsep(X_{i,t}) \setminus \{X_{j,t'}\}| \geq n$ soient testées;
- 17 **jusqu'à** ce que toutes les paires adjacentes $(X_{i,t}, X_{j,t'})$ dans \mathcal{G} satisfassent $|adjsep(X_{i,t}) \setminus \{X_{j,t'}\}| \leq n$;

Sorties : CPDAG $\hat{\mathcal{G}}$, l'ensemble des noeuds $sepset$ qui satisfont la d -séparation

centage du total d'information disponible. Puis nous avons comparé les algorithmes COPC, $COPC_{expert}$, DynCOPC et $DynCOPC_{expert}$.

4.4.1 Opinions d'experts

Nous avons simulé différents niveaux d'expertises tels que *mauvais* et *parfait* modélisés par 2 paramètres pour chaque expert k .

- $\pi_{1,k}$ la probabilité de trouver la vraie présence d'arête
- $\pi_{2,k}$ la probabilité de trouver la vraie absence d'arête

Suivant la table 4.1, chaque paramètre pour l'expert k était obtenu à partir d'une loi

TABLE 4.1 – Intervalle des paramètres π_1 et π_2 pour chaque niveau d'expertise.

Niveau	Minimum π_1, π_2	Maximum π_1, π_2
<i>Mauvais</i>	0.05	0.4
<i>Parfait</i>	1	1

uniforme telle que :

$$\pi_{1,k} = U(\min(\pi_1), \max(\pi_1)) \quad (4.7)$$

$$\pi_{2,k} = U(\min(\pi_2), \max(\pi_2)) \quad (4.8)$$

Pour chaque paire $X_{i,t}, X_{j,t+1}$ évaluée par un expert et selon son niveau d'expertise, les probabilités p_{\rightarrow} et p_{\circlearrowleft} étaient calculées de la façon suivante : si dans le vrai DAG il y a une flèche entre $X_{i,t}$ et $X_{j,t+1}$ alors :

$$p_{\rightarrow}^{kl} = p(X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1}) = \{p_{\rightarrow} \in [\min(\pi_1), \max(\pi_1)], p_{\circlearrowleft} = 1 - p_{\rightarrow}\}. \quad (4.9)$$

Alors que si il n'y avait pas d'arête entre $X_{i,t}$ et $X_{j,t+1}$ dans le vrai DAG :

$$p_{\circlearrowleft}^{kl} = p(X_{i,t} \circlearrowleft X_{j,t+1}) = \{p_{\rightarrow} = 1 - p_{\circlearrowleft}, p_{\circlearrowleft} \in [\min(\pi_2), \max(\pi_2)]\}. \quad (4.10)$$

4.4.2 Génération des données

Dans cette étude de simulation, la génération des données était également basée sur la génération des DAGs. Dans ce chapitre nous nous intéressons à l'apprentissage de réseaux Bayésiens dynamiques. A l'instar des DAGs, les réseaux Bayésiens dynamiques peuvent être modélisés par des équations structurelles suivant le modèle particulier du VAR (vector autoregressive) (Moneta, 2004, 2008; Moneta and Spirtes, 2006). Le modèle VAR décrit l'évolution de p variables au cours du temps comme une fonction linéaire de leurs valeurs présentes et passées. Il peut être représenté par l'égalité suivante :

$$Y_t = d + A_0 Y_t + A_1 Y_{t-1} + A_2 Y_{t-2} + \dots + A_l Y_{t-l} + \epsilon_t, \quad (4.11)$$

où l correspond au temps de latence, $Y_t = \{y_{1,t}, y_{2,t}, \dots, y_{p,t}\}$ est le vecteur des observations au temps t , d est le vecteur de p constantes, A_l est la matrice des coefficients de taille $p \times p$ au temps l and $\epsilon_t = \{\epsilon_{1,t}, \epsilon_{2,t}, \dots, \epsilon_{p,t}\}$ est le vecteur des erreurs. Spécifier un modèle

$VAR(l)$ signifie que seules les variables mesurées jusqu'à l sont dans la fonction linéaire. Le modèle initial est donc représenté par A_0 et le modèle de transition de la fenêtre temporelle l est représenté par A_l . Si l'on suppose un modèle VAR d'ordre 1 ou $VAR(1)$ alors il est représenté par l'égalité :

$$Y_t = d + A_0 Y_t + A_1 Y_{t-1} + \epsilon_t. \quad (4.12)$$

Remarque. A_0 décrit ici la matrice des coefficients pour les variables mesurées à l'instant t et représente donc les arêtes entre les variables mesurées au même temps t . Dans notre approche, comme nous nous intéressons aux réseaux Bayésiens dynamiques sans flèches intra-temporelles, la matrice A_0 est considérée comme nulle.

La génération du DAG dynamique aléatoire utilise la même méthode que dans la section 3.4.1. La matrice des coefficients est donc simulée à partir de la matrice de proximité pM de taille $p \times p$. Pour chaque élément de la matrice triangulaire supérieure, la présence d'une arête entre i et j est tirée au sort. Pour éviter les boucles, la diagonale de la matrice est fixée à 0. Une fois le DAG dynamique les données sont générées de façon à respecter cette structure. Pour créer cette structure de corrélation entre les covariables, nous avons généré ces variables à partir de loi Gaussienne multivariée de la même façon que dans la section 3.4.1. Et enfin les relations impliquées par le DAG étaient simulées en utilisant l'équation suivante :

$$Y_t = d + A_1 Y_{t-1} + \epsilon_t. \quad (4.13)$$

4.4.3 Scénarios

Pour comparer l'ajout d'information à l'algorithme original, nous avons exploré divers scénarios. Nous avons supposé deux niveaux d'expertise *mauvais* et *parfait* dans lesquels il y avait 10 experts. Chaque RBD avait un nombre de noeuds fixé à 20 et nous avons fait varier le nombre de visites T de 4 à 8. Le seuil de significativité α variait également de $\alpha = 0.001$ à $\alpha = 0.005$. Le nombre d'observations était fixé à 50. Enfin nous faisons l'hypothèse qu'un expert ne peut pas donner de l'information sur toutes les variables alors nous avons fait varier la quantité d'information que pouvait donner un expert de 5% à 40%.

4.4.4 Critères de jugements

Pour comparer les performances des algorithmes, contrairement au chapitre précédent, nous ne pouvons pas utiliser le SHD ou son extension pour données répétées par Trabelsi (Trabelsi et al., 2013a) car introduite pour comparer des CPDAGs. Ici nous comparerons donc la distance de Hamming introduite par Acid et De Campons (Acid and De Campos, 2003). Elle nous permet de comparer la distance entre un DAG estimé et le vrai DAG. Pour comparer un RBD à un RB classique, nous avons « déroulé » le RBD et la distance de Hamming a été calculée comme suit : le score était incrémenté quand il y avait une mauvaise connexion (i.e. il y avait une flèche dans le DAG estimé qui était absente dans le vrai DAG), ou une flèche manquante (i.e. la flèche dans le vrai DAG n'est pas retrouvée dans le DAG estimé). Pour rendre les scores comparables entre les différents temps de visites, nous avons divisé le score par le nombre de visite pour le standardiser. Plus le nombre de visites augmente, plus l'erreur de la distance de Hamming est grande. Diviser alors la distance de Hamming totale par le nombre de visite permet d'avoir une mesure de la distance de Hamming pour une fenêtre temporelle.

4.4.5 Résultats

Les résultats présentés dans la table 4.2 montrent la distance de Hamming standardisée. Comme les différences ne varient pas pour les différentes valeurs du paramètre α , seuls les résultats pour $\alpha = 0.05$ sont montrés. Les résultats pour $\alpha = 0.01$ sont disponibles dans l'annexe F. La quantité d'opinions d'experts variait de 5% à 40% du pourcentage total possible de paires de variables ; ce qui correspondait à donner de l'information à 20 ou 160 paires par les experts.

Les résultats de la distance de Hamming ont montré que le DynCOPC a obtenu des valeurs inférieures à celles obtenues par le COPC et COPC_{expert} dans la plupart des scénarios. Plus le nombre de visites était important, plus la distance de Hamming standardisée était importante. Cependant avec 8 visites, DynCOPC_{expert} a obtenu des distances de Hamming équivalentes à COPC_{expert} avec seulement 4 visites (34, 27 contre 37, 25 avec 5% d'opinions a priori). Pour les experts *parfait*, ajouter 5% ou 40% d'information a priori a conduit à réduire la distance de Hamming dans les deux algorithmes avec une réduction plus importante avec l'ajout de 40%. Pour les *mauvais* experts, cela a conduit à une augmentation

TABLE 4.2 – Moyennes des distances de Hamming standardisées en fonction des différents algorithmes à partir de 500 DAG aléatoires de 20 noeuds et $\alpha = 0.05$. Les valeurs en gras et soulignées sont les distances de Hamming inférieures à COPC et DYnCOPC respectivement.

T	Opinions d'experts (%)	Niveau	COPC (et)	DynCOPC (et)	COPC _{expert} (et)	DynCOPC _{expert} (et)
4	5%	<i>mauvais</i>	26(4)	17(3)	37(4)	22(4)
		<i>parfait</i>			25(4)	<u>16(4)</u>
	40%	<i>mauvais</i>			107(5)	56(4)
		<i>parfait</i>			16(3)	<u>11(2)</u>
8	5%	<i>mauvais</i>	35(4)	28(3)	47(4)	34(3)
		<i>parfait</i>			34(4)	<u>27(3)</u>
	40%	<i>mauvais</i>			127(6)	71(5)
		<i>parfait</i>			22(3)	<u>19(3)</u>

de la distance de Hamming. Néanmoins nous remarquons que même avec des *mauvaises* opinions, l'algorithme DynCOPC_{expert} a eu de meilleurs résultats ou équivalents qu'avec l'algorithme COPC_{expert} quand 5% d'information a priori était donnée (22,16 contre 25 avec 4 visites et 34, 27 contre 34 avec 8 visites).

La figure 4.4 montre l'évolution de la distance de Hamming standardisée des deux algorithmes selon l'ajout d'information a priori utilisée. Comme attendu, on peut voir respectivement dans chaque algorithme que l'utilisation d'information venant de *parfaits* experts donne toujours de meilleurs résultats que de l'information venant de *mauvais* experts quel que soit le pourcentage d'information. Puis on note qu'à pourcentage d'information égal et niveau d'expert égal, DynCOPC_{expert} a de meilleurs résultats que COPC_{expert}.

Pour explorer les erreurs produites par l'ensemble des opinions d'experts, nous avons résumé les opinions générées dans la table 4.3. naturellement, les experts *parfaits* avaient 100% de bonnes réponses pour les vraies présences et vraies absences de flèches. Les *mauvais* experts quant à eux, arrivaient bien à détecter les vraies flèches (60%) quand seulement 5% d'information était demandée; alors qu'ils avaient une mauvaise prédiction ($\approx 20\%$) des vraies flèches lorsqu'ils donnaient 40% d'information. Finalement, les *mauvais* experts avaient une bonne prédiction sur les absences de flèches ($\approx 60\%$) quel que soit le pourcentage d'information.

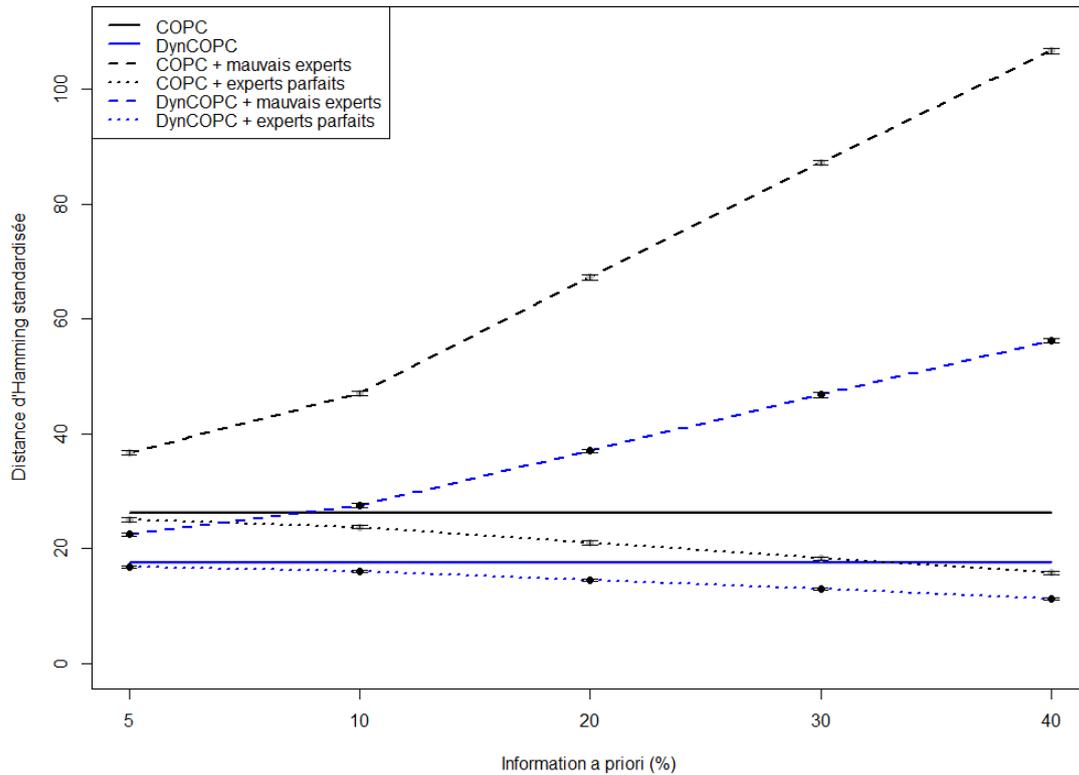


FIGURE 4.4 – Distance d'Hamming standardisée pour les algorithmes $COPC_{expert}$ et $DynCOPC_{expert}$ selon le pourcentage d'information a priori utilisé.

4.5 Discussion

Dans cette partie, nous avons proposé une méthode qui permet d'intégrer les opinions d'experts dans les méthodes d'apprentissage de réseaux Bayésiens (dynamiques) ou structures causales comme les méthodes *constraint-based*. Le principe est de traduire des opinions d'experts en contraintes utilisées pour orienter l'algorithme. Sachant des opinions (et leurs incertitudes) venant de plusieurs experts, la méthode va dans un premier temps créer un ensemble de contraintes qui va permettre soit de forcer la présence soit de forcer l'absence d'une arête. Nous avons proposé deux algorithmes pour le cas des données répétées : le premier $DynCOPC_{expert}$ qui fait l'hypothèse que le vrai DAG est un réseau Bayésien dynamique (modèle VAR) et le $COPC_{expert}$ qui ne fait pas d'hypothèses a priori sur la structure du DAG. Puisque l'hypothèse faite avec le $DynCOPC_{expert}$ est un cas spécial des mesures répétées, nous avons basé nos simulations dessus. L'algorithme COPC peut apprendre tous types de structures répétées alors que DynCOPC ne peut apprendre que des graphes qui

TABLE 4.3 – Moyennes du nombre et pourcentage de (vraies) arêtes dirigées ou enlevées par les contraintes d’experts par visite.

T	Opinions d’experts (%)	Niveau	Arêtes dirigées	Vraies arêtes dirigées (%)	Arêtes enlevées	Vraies arêtes enlevées (%)
4	5%	<i>mauvais</i>	25	15 (60)	4	3 (75)
		<i>parfait</i>	17	17 (100)	13	13 (100)
	40%	<i>mauvais</i>	96	18 (19)	33	23 (69)
		<i>parfait</i>	29	29 (100)	100	100 (100)
8	5%	<i>mauvais</i>	29	18 (64)	5	3 (60)
		<i>parfait</i>	20	20 (100)	15	15 (100)
	40%	<i>mauvais</i>	112	21 (19)	39	27 (69)
		<i>parfait</i>	33	33 (100)	117	117 (100)

suivent un modèle VAR (i.e. qui ont un même motif répété dans le temps). L’utilisation de l’information a priori des experts dans les méthodes d’apprentissage a jusqu’à maintenant été développée dans le cas d’un faible nombre de variables (Oates et al., 2017; Amirkhani et al., 2017; Castelo and Siebes, 2000). Dans le cas où le nombre de variables est important, le nombre de paires l’est d’autant plus et alors un expert peut difficilement donner de l’information sur toutes les paires. C’est pourquoi nous ne sommes pas allé au-delà d’un ajout d’information entre 5% et 40%. Nous avons montré qu’en utilisant seulement 5% de l’information totale comme contraintes, il était possible de réduire la distance de Hamming pour les experts *parfaits*.

La façon d’intégrer les opinions d’experts dans les méthodes d’apprentissages a largement été étudiée (Angelopoulos and Cussens, 2008; Borboudakis and Tsamardinos, 2012; Constantinou et al., 2016; Meek, 1995a; Richardson and Domingos, 2003; Su et al., 2014; Tan et al., 2008). Meek a proposé d’intégrer les opinions d’experts après l’apprentissage de la structure pour aider à compléter l’orientation des flèches. Cependant, dans le cas où les opinions d’experts contredisent les résultats obtenus à partir des données, les orientations obtenues à partir des données prévalent sur celles issues d’opinions d’experts. Sa méthode utilise donc les opinions a posteriori et non a priori. Tian (Tan et al., 2008) a proposé d’incorporer les opinions d’experts dans le paramètre α de l’algorithme PC. Cependant l’intégration se fait à travers un paramètre de confiance de l’expert qu’il n’est généralement pas possible d’estimer correctement en situation réelle. Richardson et Domingos (Richardson and Domingos, 2003) ont cherché à fusionner proprement les opinions de différents experts dans le cas des méthodes *score-based*, car plusieurs experts peuvent donner des différents pour une même paire de variables. Dans notre approche nous avons calculé la médiane des pro-

babilités. Récemment Amirkhani (Amirkhani et al., 2017) a attribué aux opinions données une erreur en simulant des experts *faibles*, *médiocres* et *bons*. Cependant chaque expert avait une probabilité d'erreur qui était constante et indépendante de la paire de variables testée. Dans notre schéma, l'erreur du mauvais expert n'était pas la même pour toutes les paires de variables mais était défini par un intervalle.

Dans notre modèle, nous avons supposées des covariables Gaussiennes mesurées à des temps discrets. Pour simplifier l'incorporation d'opinions d'experts nous avons fait l'hypothèse que le vrai DAG suivait un motif répété (modèle VAR de premier ordre) et que les opinions d'experts étaient également constantes au cours du temps. Cette dernière hypothèse peut être vraie en économie où le modèle VAR est beaucoup utilisé, cependant les interactions en médecine ou biologie sont connues pour être beaucoup plus complexes. Un exemple donné par Viola (Viola and Lanzavecchia, 1996) montre que l'activation des cellules T dépendait du nombre de TCR (récepteur cellule T). Les cellules T ne répondent que lorsque le nombre de TCR dépasse le seuil de 8000, signifiant que si les TCR sont inférieurs à ce seuil alors les cellules T restent inactives. La réponse des cellules T varie au cours du temps et un réseau Bayésien dynamique n'est pas forcément le plus pertinent pour modéliser ce genre de processus. Nous avons également considéré qu'il n'y avait pas de flèches entre les variables mesurées à un même temps t . L'interprétation de ces flèches diffèrent de celles entre t et t' (avec $t' > t$). Si on se réfère à la théorie d'Allen (Allen, 1984), les flèches mesurées à un même temps t signifient que les effets se chevauchent (scénarios 3 à 7 de la figure 3.1). L'établissement de la dépendance entre $X_{i,t}$ et $X_{j,t}$ est bien plus compliqué que juste un test. C'est pourquoi dans cette étude, nous nous sommes concentrés uniquement sur les relations où X_i se produit avant X_j (scénario 1 de la figure 3.1).

La plupart des méthodes intégrant l'information a priori vérifient si les opinions respectent les données et les rejettent sinon. Notre méthode ne vérifie pas si l'opinion de l'expert est soutenue par les données ou les contredit. Dans un contexte où les biomarqueurs sont fortement corrélés, si un biomarqueur a un effet médié sur un autre l'absence de contraintes *dures* conduirait à une association (à une indépendance respectivement) faussement positive en cas de manque de puissance. L'utilisation de contraintes *dures* dans ce cas est la seule façon d'éviter ces faux positifs (sous l'hypothèse que l'information est correcte). Cela implique de collaborer avec des bons experts. La définition du niveau d'un expert est parfois mal comprise. Il est clair qu'un bon expert est celui qui donne l'information a priori la plus

robuste. Pour le mauvais expert, on a tendance à penser que celui qui ne donne pas d'information est mauvais, mais dans ce cas, l'expert sera considéré comme mauvais s'il donne (beaucoup) d'informations a priori fausses. En immuno-oncologie, il est très peu probable de collaborer avec des mauvais experts puisque ceux-ci travaillent généralement dans des instituts renommés et que leur savoir provient de la littérature généralement composée d'études expérimentales *in vitro* ou *in vivo*.

Dans cette étude, nous avons choisi d'utiliser les opinions d'experts comme informations a priori. Il existe cependant d'autres sources qui peuvent être utilisées. En immunologie, les résultats d'études expérimentales issues de la littérature sont disponibles dans des bases de données en ligne. Ces informations peuvent être intégrées comme contraintes *dures* directement dans l'ensemble C . L'algorithme 4.3 de notre méthode nous permet de convertir un ensemble d'opinions en contraintes *dures*. Le processus de Bernoulli en fait un algorithme non déterministe : en le répétant plusieurs fois sur un même ensemble d'opinions, il est possible d'obtenir différents ensembles de contraintes. Nous avons opté pour cette approche plutôt qu'une approche déterministe car restreindre les probabilités des opinions à l'aide d'un seuil réduit la variabilité de l'opinion.

4.6 Conclusion

Nous avons présenté dans ce chapitre une méthode efficace pour intégrer l'information a priori d'experts dans une méthode *constraint-based*. Elle permet de prendre en compte différents savoirs de plusieurs experts et de les convertir en contraintes *dures* pour aider l'apprentissage du vrai DAG. En explorant l'incorporation de différentes quantités d'information, cette méthode a permis la réduction de l'espace de recherche et de la distance de Hamming en utilisant au moins 5% de l'information totale. Elle est particulièrement pertinente dans les cas où les biomarqueurs sont très corrélés entre eux et permet ainsi d'éviter les faux positifs. Dans le prochain chapitre, on s'intéressera aux méthodes d'acquisition d'opinions d'experts ou autres informations a priori utilisables pour notre méthode. Puis nous appliquerons cette méthode à notre contexte de données immunologiques.

Chapitre 5

Elicitation du savoir de l'expert en immunologie

I cry when angels deserve to die.

Chop suey / SOAD

Ce chapitre fera l'objet d'un article soumis dans un journal international. Un premier draft est disponible dans l'annexe I.

Sommaire

5.1	Introduction	110
5.2	Information a priori dans l'apprentissage des graphes	110
5.2.1	Recueil des avis d'experts	110
5.2.2	Base de données issues d'experts	113
5.3	Méthodes	114
5.3.1	Marqueurs et mesures	114
5.3.2	Questionnaire	114
5.3.3	Base de données d'experts	115
5.3.4	Application aux données	116
5.4	Résultats	116
5.4.1	Savoir d'experts	116
5.4.2	DAGs	117
5.4.3	Analyse de sensibilité	118
5.5	Discussion	119
5.6	Conclusion	123

5.1 Introduction

Dans les chapitres précédents, nous avons présenté comment l'intégration du temps et de l'information a priori comme contraintes *dures* dans l'apprentissage des réseaux Bayésiens permettent un meilleur apprentissage du vrai DAG.

Dans ce chapitre, on souhaite colliger l'information a priori, le savoir d'experts, pour l'intégrer à notre application en immunologie décrite dans le chapitre 3 afin d'identifier la structure sous-jacente des biomarqueurs.

L'information a priori repose sur le savoir d'experts et les connaissances de la littérature. Il existe de nombreuses façons, de recueillir le savoir d'un expert, entretien ou questionnaire, questions ouvertes ou fermées. Chacune des méthodes présentent des avantages et inconvénients en fonction des objectifs de l'étude. La question est très développée en psychologie et en nutrition où l'utilisation de questionnaires est très répandue. Dans le contexte d'immuno-oncologie, le savoir de l'expert est basé essentiellement sur de très nombreuses études publiées. Or il existe des synthèses de ces études sous la forme de schémas résumant l'état des connaissances sur les processus biologiques (Ogata et al., 1999; Kanehisa et al., 2017).

Dans la section 5.2, je présenterai la revue de littérature sur les méthodes d'acquisition du savoir telles que le recueil d'avis d'experts utilisées dans le contexte d'apprentissage des réseaux Bayésiens, puis dans la section 5.3, je présenterai les méthodes développées pour acquérir de l'information a priori sur les biomarqueurs immunologiques de nos données. Enfin dans la section 5.4 je présenterai les résultats de la méthode sur les données de notre application.

5.2 Information a priori dans l'apprentissage des graphes

5.2.1 Recueil des avis d'experts

L'intégration du savoir de l'expert requiert un long processus d'acquisition et de traduction pour une bonne représentation (Kidd, 1987). L'acquisition du savoir implique d'identifier i) la nature de la représentation de la connaissance chez l'expert; ii) la nature de la représentation dans le modèle et iii) la méthode d'élicitation (Geiwitz et al., 1988). Une des tâches les plus difficiles est de formaliser le savoir. Différents types de savoirs d'experts

peuvent exister tels que les associations empiriques, des faits ou bien des automatismes (i.e. le pianiste change automatiquement la position de sa main pour les changements d'accords) (Wielinga et al., 1987). La manière d'acquérir le savoir dépend du contexte, les questions posées en sciences sociales diffèrent des questions posées en médecine ou en politique : en sciences sociales, on peut demander aux experts les conséquences des réseaux sociaux sur l'attention des enfants à l'école ; alors qu'en médecine, on peut les interroger sur la probabilité d'avoir un effet secondaire dû à un traitement. L'élicitation dépend donc de la question posée. Il est possible de résumer l'information sous la forme de probabilité, de distribution ou d'un seuil à (ne pas) atteindre (O'Hagan et al., 2006).

Dans le cadre de l'apprentissage de réseaux Bayésiens, le savoir est recueilli de différentes façons. Richardson et Colombo (Richardson and Domingos, 2003) adressent un questionnaire aux experts illustré dans la figure 5.1. Ils listent et décrivent les variables de leur modèle dans un tableau, puis les experts doivent remplir la colonne « cause » avec le nom des variables qui pourraient être la cause de celle-ci.

Example Problem – the wet grass domain.

Here is an example of what you will be working on. You get a table such as this:

Variable	Short Description	Causes	Longer Description
Rain	Rain		Did it rain overnight?
Sprnklr	Water Sprinkler		Did the sprinkler come on overnight?
WtGrss	Wet Grass		Is the grass wet?
Clmsy	Clumsy Bob		Is Bob clumsy today?
Slip	Slip and Fall		Does Bob slip when walking across the lawn?

You are to fill out the 'causes' section, like this:

Variable	Short Description	Causes	Longer Description
Rain	Rain	X	Did it rain overnight?
Sprnklr	Water Sprinkler	X	Did the sprinkler come on overnight?
WtGrss	Wet Grass	<i>Rain, Sprnklr</i>	Is the grass wet?
Clmsy	Clumsy Bob	X	Is Bob clumsy today?
Slip	Slip and Fall	<i>WtGrss, clmsy</i>	Does Bob slip when walking across the lawn?

FIGURE 5.1 – Instructions pour le remplissage du questionnaire (Richardson and Domingos, 2003).

Dans le contexte d'études épidémiologiques limitées à 10 variables au plus, Oates (Oates et al., 2017) demande aux experts de dessiner le DAG causal sur toutes les variables. Dans sa méthode, Heckerman (Heckerman et al., 1995) propose de ne dessiner qu'une sous-partie du DAG. Castelo et Siebes (Castelo and Siebes, 2000) quant à eux demandent directement pour chaque paire une probabilité sur trois entrées possibles :

$$p(X_i \rightarrow X_j|\xi) + p(X_i \leftarrow X_j|\xi) + p(X_i \circ X_j|\xi) = 1. \tag{5.1}$$

Pour Flores (Flores et al., 2011), un tableau de taille $p \times (p - 1)$ est utilisé pour indiquer les relations entre les variables (cf figure 5.2). Dans son étude Flores autorise que les relations $X \rightarrow Y$ et $Y \rightarrow X$ soient différentes et propose 4 types d'opinions : cause directe, l'occurrence dans le temps, s'il y a un effet direct sans la connaissance du sens ou bien si les variables sont corrélées.

Vars	SITE	SEX	RACE	AGEINT	EVMMARRD	MARTSTAT	CURRWRK	RETIRED	AGE	NDHLPWLK	ABLWALK	HADHRTAT	HADSTRKE	HADCANCR	TKINSLN	HADDBTES	HADHGHL	TKMEDBLD	PAINWLK	PRSSCHST	BMKInd	SCDSYSTL	SCDDSTLC	SMKCGNW	EVRSMKCG	SHRBRLE
SITE																										
SEX					^	^	^	^		^	^	↓	^	^	^	^	↓	^	^	^	↓	^	^	↓	↓	^
RACE												↓	^	^	^	^	↓	^	^	^	↓	^	^	↓	↓	^
AGEINT							↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓	↓			↓	↓		↓		↓	↓	↓	↓	↓
EVMMARRD						-																				
MARTSTAT																										
CURRWRK								-																		
RETIRED																										
AGE					~		↓	↓		~	↓	~	~	~	~	↓										
NDHLPWLK							↓	↓	↓		↓	~	~	~	~											~
ABLWALK							↓	↓	↓		↓	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~
HADHRTAT							↓	↓	↓	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~
HADSTRKE							↓	↓	↓	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~
HADCANCR							↓	↓	↓	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~	~
TKINSLN																↓										
HADDBTES																	↓									
HADHGHL																		↓								
TKMEDBLD																			↓							
PAINWLK																				↓						
PRSSCHST																					↓					
BMKInd																						↓				
SCDSYSTL																							↓			
SCDDSTLC																								↓		
SMKCGNW																									↓	
EVRSMKCG		~																							↓	
SHRBRLE																										↓

Key: R is the row variable, C is the column variable.
 → R directly causes C
 ^ R occurs before C (a partial ordering, R cannot be a descendent of C)
 - R and C are directly related (one causes the other, but order not known)
 ~ R and C are correlated.

FIGURE 5.2 – Tableau de taille $p \times (p - 1)$ à remplir par les experts dans l'étude de Flores (Flores et al., 2011).

Récemment Amirkhani (Amirkhani et al., 2017) propose d'utiliser un tableau de taille $\frac{p \times (p - 1)}{2}$ (cf figure 5.3), dans lequel trois types d'entrées sont possibles : un effet de $X \rightarrow Y$, un effet de $X \leftarrow Y$ ou bien $X \leftrightarrow Y$ si l'expert n'a pas d'information. Ainsi, Amirkhani impose le choix du sens de la flèche en cas d'effet.

	Microcalcifications	Spiculation	Location	Age	Lymph Nodes	Skin Retraction	Shape	Size	Breast cancer	Fibrous Tissue Develop	Breast Density	Margin	Nipple Discharge	Architectural Distort	Metastasis	Mass
Microcalcifications																
Spiculation																
Location																
Age																
Lymph Nodes																
Skin Retraction																
Shape																
Size																
Breast cancer																
Fibrous Tissue Develop																
Breast Density																
Margin																
Nipple Discharge																
Architectural Distort																
Metastasis																
Mass																

FIGURE 5.3 – Tableau de taille $\frac{p \times (p - 1)}{2}$ à remplir par les experts dans l'étude d'Amirkhani (Amirkhani et al., 2017). Les possibilités de remplissage sont \rightarrow , \leftarrow ou \leftrightarrow .

5.2.2 Base de données issues d'experts

En biologie, il est commun de représenter les processus biologiques sous formes de graphes¹. Pour permettre l'accès simplifié à ces connaissances, plusieurs centres de recherche ont proposé des bases de données recensant l'état de connaissance sous la forme de graphe (interactif ou non) ou bien sous la forme de base de tableaux. Ces bases de données sont créées par des experts du domaine et mises à jour de façon à ce que les graphes représentent l'état actuel des connaissances. La plateforme KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) est l'une des plus utilisées, elle recense différents processus d'interactions, relations de gènes, protéines et cellules (Ogata et al., 1999; Kanehisa et al., 2017). Le projet Reactome propose une base de données sur les signaux moléculaires, transports, réplification d'ADN et d'autres processus métaboliques au sein d'un graphe dynamique (Fabregat et al., 2018). Il existe également le projet NDEX (Network Data Exchange) (Pratt et al., 2015, 2017) qui permet d'exporter aisément et dans divers formats, les graphes afin de les réutiliser. Le projet InnateDB recense les interactions qui existent au sein de l'immunité innée (Breuer et al., 2013). Pour le domaine de l'immuno-oncologie, les experts utilisent largement les graphes recensés sur le site de Biolegend[®] (Biolegend, 2018). Ils représentent les interactions du système immunitaire inné et acquis en présence de cellules cancéreuses et en présence d'immunothérapie. Les graphes représentés dans ces bases de données sont issus

1. Plus connus sous le nom de *pathway* dans la littérature.

de la bibliographie et représentent l'état actuel des connaissances. Ils sont le fruit d'un travail d'équipes de recherches expertes dans leur domaine et peuvent donc être utilisés comme information a priori dans l'apprentissage des graphes.

5.3 Méthodes

5.3.1 Marqueurs et mesures

Le contexte de notre application est déjà décrit dans la section 3.5.1, nous avons choisi pour cet axe de thèse, de travailler sur le modèle biologique 3 de la table 3.2. Ce modèle représente les sous groupes de CD4 et CD8 tels que les CD4/8 naïfs, mémoires, effecteurs discriminés par leurs marqueurs de polarisation (localisation). Cela représente un total de 65 variables avec chacune 5 mesures (visites).

5.3.2 Questionnaire

Pour recueillir le savoir d'experts, nous avons mis au point avec les experts de Gustave Roussy un questionnaire adapté au contexte. Plus le nombre de variables augmente, plus le nombre de relations possibles à renseigner est grand. Nos données représentent chacun des sous-groupes de CD4 et CD8 (effecteur, effecteur mémoire, mémoire, mémoire central et naïf) exprimant différents marqueurs (i.e. CD49, $\beta 7$, etc). Dans notre cas, comme le nombre de variables est important (> 100), le nombre de paires explose ($p \times (p - 1)$) et les experts ne peuvent pas tout éliciter. Pour maximiser et optimiser l'acquisition d'information a priori, nous avons demandé aux experts de ne renseigner les relations qu'au niveau des groupes de CD4, CD8 (i.e effecteur, etc) puis nous avons extrapolé ces relations à toutes les variables des sous-groupes. Si un expert renseigne la relation CD4 naïf \rightarrow CD4 effecteur, alors cela génèrera la même relation entre les variables des sous-groupes comme illustré dans la figure 5.4. Chaque variable du groupe CD4 naïf a un effet sur les variables du groupe CD4 effecteur. Le biomarqueur CD4 naïf_t^{CD49d+, $\beta 7$ +} a un effet sur tous les autres biomarqueurs CD4 effecteur_{t+1}^{CD49d+, $\beta 7$ +}, CD4 effecteur_{t+1}^{CD49d+,CD103+} et CD4 effecteur_{t+1} ^{$\beta 7$ +,CD103+}. Par ce procédé, les experts renseignent leurs opinions sur $20 \times 19 = 380$ relations possibles au lieu de $65 \times 64 = 4160$.

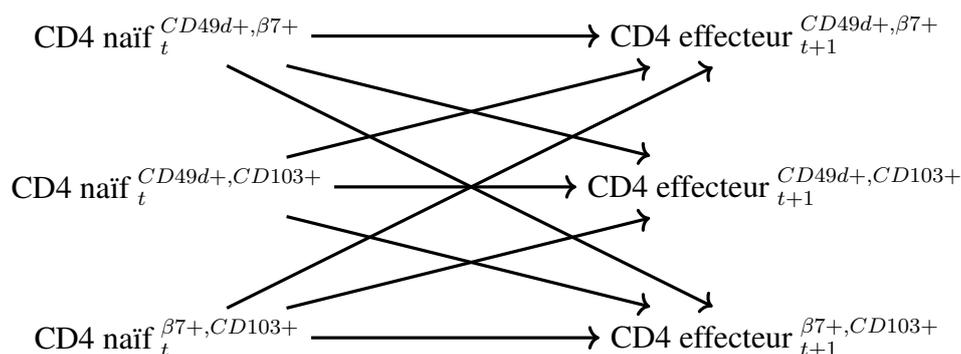


FIGURE 5.4 – Maximisation et optimisation de l’information d’une relation entre 3 biomarqueurs CD4 naïf et 3 biomarqueurs CD4 effecteur (CD4 naïf \rightarrow CD4 effecteur).

Le savoir d’experts correspondant à un tableau de $p \times p$ est recueilli via un formulaire avec liste déroulante dans laquelle les experts indiquent les relations qu’ils souhaitent renseigner. Puis ils renseignent la confiance de leur savoir sur une échelle de 0 à 10 dans la case *score*². Un score de 0 signifie que les deux variables X et Y sont indépendantes et qu’aucune flèche ne sera présente dans le graphe final alors qu’un score de 10 signifie que les deux variables sont dépendantes et qu’une flèche sera présente dans le graphe final. A partir de ce *score*, il est possible de dériver les probabilités p_{\rightarrow}^{kl} et p_{\emptyset}^{kl} pour l’expert k et la paire l :

- Si le *score* est compris entre 0 et 4 alors $p_{\emptyset} = 1 - \frac{\text{score}}{10}$
- Si le *score* est compris entre 6 et 10 alors $p_{\rightarrow} = \frac{\text{score}}{10}$
- Si le *score* est égal à 5 alors $p_{\emptyset} = p_{\rightarrow} = 0.5$

Cependant si $\text{mediane}(p_{\rightarrow}) = 0.5$ alors c’est équivalent à une absence d’information, et alors la présence ou non de la flèche dépendra du test d’indépendance (conditionnelle). Puis s’ils le souhaitent, les experts peuvent ajouter un commentaire sur la relation dans la case dédiée à cet effet. Enfin dans chaque questionnaire, les experts doivent renseigner leur nombre d’années d’expertise. Un exemple est illustré dans la figure 5.5.

5.3.3 Base de données d’experts

Les bases de données issues d’un consensus d’experts sont une source d’information a priori facilement disponible. Dans notre étude, nous avons choisi d’utiliser l’information a priori basée sur la base de données immunologiques de Biolegend[®] (Biolegend, 2018). Les informations étaient entrées sur le même questionnaire que les experts. Comme ces

2. Il est possible de renseigner un score pour la relation $X \rightarrow Y$ et $Y \rightarrow X$.

A	B	C	D	CO
BM1*	BM2*	Score	comment(s)/source(s)	Years of experience
treg	G8pE	9		
G4pN	G4pM	8		
G4pN	G4pEM			
	G4pE			
	G4pM			
	G4pN			
	G8pCM			
	G8pEM			
	G8pE			
	G8pM			

(a) Sélection des biomarqueurs

A	B	C	D	CO
BM1*	BM2*	Score	comment(s)/source(s)	Years of experience
treg	G8pE	9		
G4pN	G4pM	8		
G4pN	G4pEM			
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		

(b) Choix de la confiance

FIGURE 5.5 – Illustration de la liste déroulante remplie par les experts avec la sélection des biomarqueurs (a) et de la confiance (b).

graphes sont issus d'un consensus d'experts, nous avons coté un *score* de 10 la certitude de présence d'une flèche (noté \rightarrow_{10}), et 0 la certitude d'absence de flèche (noté \circlearrowleft_0). Nous avons donc exploré les graphes de Biolegend[®] et extrait les relations de biomarqueurs qui étaient mesurées dans notre base de données. Une analyse de sensibilité a été réalisée en utilisant un *score* de 7 (\rightarrow_7) pour la présence de flèche et 3 pour l'absence de flèche (\circlearrowleft_3).

5.3.4 Application aux données

Le nombre de patients étant faible ($n = 39$), pour améliorer la robustesse de nos résultats, nous avons appliqué le DynCOPC et DynCOPC_{expert} en rééchantillonnant 250 fois sur un sous-ensemble de 35 patients tirés au sort avec remise et avec un seuil de significativité $\alpha = 0.05$. Les graphes obtenus étaient ensuite exportés via le logiciel GEPHI (Bastian et al., 2009).

5.4 Résultats

5.4.1 Savoir d'experts

Le nombre total de relations a priori recueillies est de 445, représentant ainsi 10.7% de l'information totale. Le nombre d'opinions portant sur l'insertion de flèches est de 386

des flèches entrantes et sortantes) pour les 2 modèles. Pour le graphe obtenu sans l'information a priori, les noeuds ayant le plus de connexions sont majoritairement des biomarqueurs qui expriment CCR10, CCR6 tels que : G8EpCCR10 (CD8 effecteurs marqués par CCR10⁺), G8EpCXCR3CCR6 (CD8 effecteurs marqués par CXCR3⁺, CCR10⁺) et G8MpCLACCR10⁺ alors que pour le graphe de transition obtenu avec l'information a priori les CD4 T-régulateurs (treg, itreg) ont le plus de connexions. Dans le graphe de transition obtenu sans information a priori, le degré total des CD4 T-régulateurs s'élève à 2 tandis qu'il est de 85 dans le graphe de transition obtenu avec l'information a priori. D'autres biomarqueurs comme les polynucléaires neutrophiles (PNN), éosinophiles (PNEo) et la CRP (protéine C réactive) ont un degré total élevé (≈ 40).

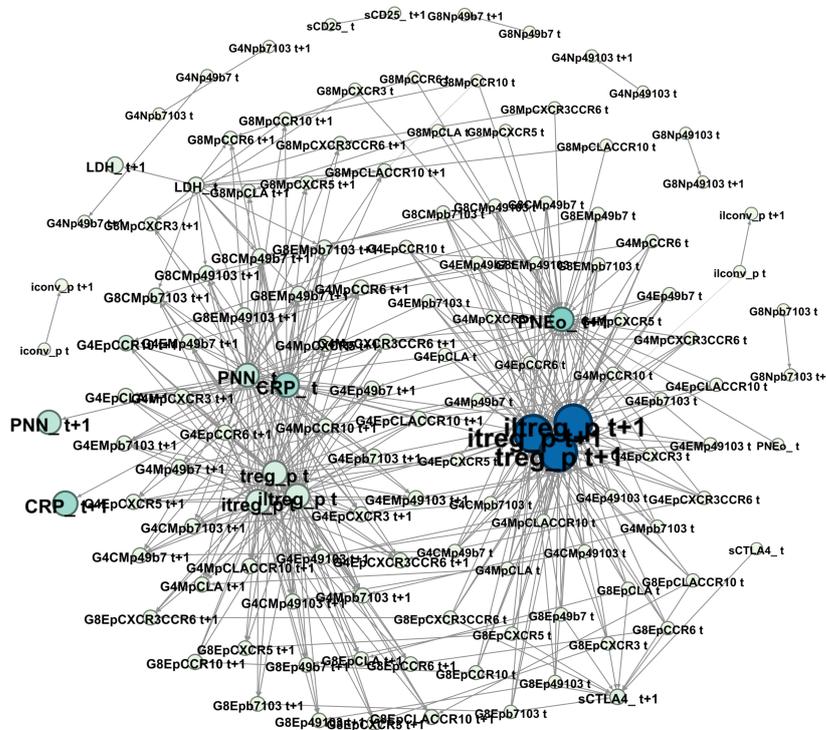


FIGURE 5.7 – Capture d'écran issue de GEPHI de la représentation du DAG de transition $t \rightarrow t + 1$ estimé avec l'incorporation d'information a priori. La taille et la couleur des noeuds sont proportionnelles au nombre de connexions (entrantes et sortantes). Seules les flèches avec une fréquence supérieure à 20% sont présentes dans le graphe.

5.4.3 Analyse de sensibilité

Dans l'analyse de sensibilité, nous avons modifié le score d'entrée du savoir a priori de 10 à 7 et 0 à 3 respectivement. Cela a conduit à forcer la présence de 265 flèches (6.4%) et au

TABLE 5.1 – Top 10 des biomarqueurs en fonction du degré (connexions entrantes et sortantes) dans les DAGs estimés avec et sans information a priori. Le score pour une présence de flèche est de 10 et 0 pour une absence de flèches.

Avec information a priori		Sans information a priori	
Biomarqueurs	Degré	Biomarqueurs	Degré
iltreg	85	G8EpCCR10	4
itreg	85	G8EpCXCR3CCR6	4
treg	85	G8MpCLACCR10	4
CRP	43	G4EpCCR10	3
PNEo	40	G4EpCLACCR10	3
PNN	40	G4Mp49b7	3
LDH	15	G4MpCXCR3CCR6	3
G4EpCCR10	12	G4Np49b7	3
G4EpCLACCR10	12	G4Mp49b7	3
G4Mp49b7	12	G8EpCLACCR10	3

retrait de 180 flèches (4.3%). Dans le graphe de transition obtenu avec le nouvel ensemble de contraintes (figure 5.8), les flèches avec une fréquence supérieure à 20% représentaient 66% (330 flèches) des flèches totales. Comme attendu les biomarqueurs ayant un degré total élevé sont les CD4 T-régulateurs (itreg, treg), CRP, PNN et PNEo.

Le tableau 5.2 illustre le top 10 des biomarqueurs qui ont le plus haut degré total (somme des flèches entrantes et sortantes) pour avec l'intégration a priori d'un score maximale (\rightarrow_{10} et \circ_0) et d'un score moindre (\rightarrow_7 et \circ_3). Les biomarqueurs avec le plus de connexions obtenus avec un score moindre sont essentiellement ceux retrouvés avec un score maximale à l'exception de sCTLA4 qui représente la cible de l'ipilimumab.

5.5 Discussion

Dans cette partie, nous avons d'une part développé une méthode pour recueillir le savoir d'experts dans le domaine de l'immunologie, puis nous avons appliqué les méthodes d'apprentissage DynCOPC et DynCOPC_{expert} développées dans les deux premiers axes de thèse (cf chapitres 3 et 4). Dans le domaine de l'immunologie, les experts ne sont pas la seule source d'information car il existe des bases de données en ligne créées par des centres de recherches qui répertorient les connaissances de la littérature sur les relations entre les biomarqueurs. On a vu dans ce chapitre que ces informations sont facilement utilisables comme information a priori dans l'apprentissage des graphes.

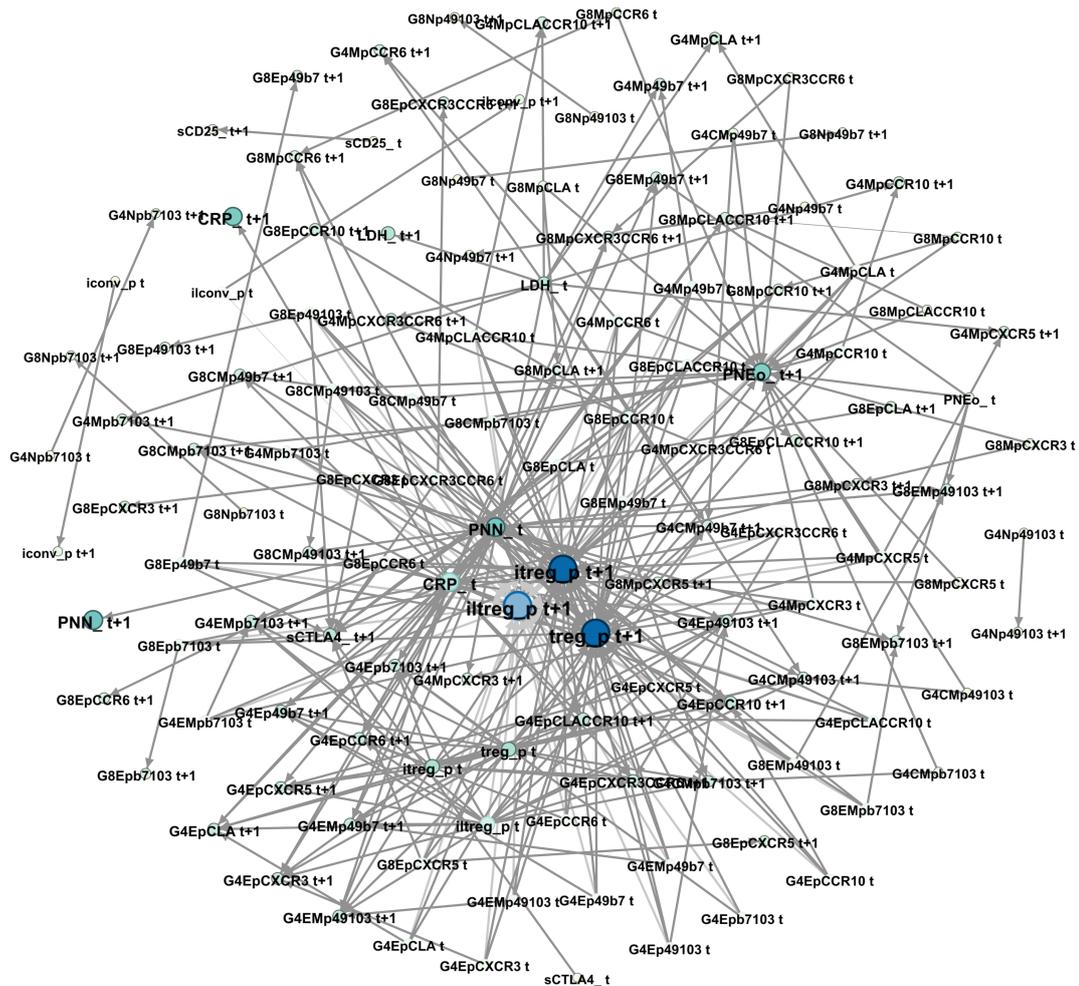


FIGURE 5.8 – Capture d'écran issue de GEPHI de la représentation du DAG de transition $t \rightarrow t + 1$ estimé avec l'incorporation d'information a priori avec un score de 7 pour l'information portant sur la présence d'une flèche et de 3 pour l'absence de flèche. La taille et la couleur des noeuds sont proportionnelles au nombre de connexions (entrantes et sortantes). Seules les flèches avec une fréquence supérieure à 20% sont présentes dans le graphe.

Dans notre application, le nombre total de relations possibles à renseigner est de $65 \times 64 = 4160$. Pour renseigner au minimum 5%, il faut alors obtenir de l'information d'environ 208 paires de variables. Afin d'optimiser et maximiser l'acquisition du savoir des experts, nous avons fait l'hypothèse que les biomarqueurs de la même population (très corrélés entre eux) ont les même dépendances et indépendances : si une dépendance (flèche) est renseignée pour les CD4 naïfs, alors toute la sous-population des CD4 naïfs se voit attribuer cette même relation. De ce fait, le renseignement de 83 relations correspondait au final à obtenir de l'information sur 445. Une limite de cette hypothèse est que si le savoir renseigné est faux, cela peut engendrer une erreur sur le graphe final plus importante. Mais sachant que l'information provient de synthèses issues d'un consensus d'experts, l'hypothèse que l'on ait recueilli de l'information fautive est peu vraisemblable.

TABLE 5.2 – Top 10 des biomarqueurs en fonction du degré (connexions entrantes et sortantes) dans les DAGs estimés avec information a priori et avec différents scores.

Score \rightarrow_7 et \mathcal{O}_3		Score \rightarrow_{10} et \mathcal{O}_0	
Biomarkers	Degré	Biomarkers	Degré
iltreg	57	iltreg	85
itreg	57	itreg	85
treg	57	treg	85
PNN	31	CRP	43
CRP	29	PNEo	40
PNEo	27	PNN	40
LDH	14	LDH	15
sCTLA4	13	G4EpCCR10	12
G4EpCCR10	11	G4EpCLACCR10	12
G4EpCLACCR10	11	G4Mp49b7	12

Dans le contexte de données observationnelles, où le nombre de patients est faible, cela conduit inévitablement à trouver des fausses associations (dépendances ou indépendances). L'ajout d'information a priori comme contraintes *dures* permet de corriger ces positifs/négatifs en forçant les relations connues des experts ou de la littérature. Pour augmenter la robustesse, nous avons finalement appliqué les algorithmes DynCOPC et DynCOPC_{expert} de façons répétées sur des sous-ensembles de 35 patients et résumé les relations des graphes en un seul graphe. Les flèches du graphe obtenu sans information a priori étaient très instables : 80% des flèches obtenues dans ce graphe avaient une fréquence inférieure à 20% alors que dans le graphe obtenu avec l'information a priori, 80% des flèches avaient une fréquence supérieure à 20%. De plus, le graphe obtenu sans intégration de l'information a priori n'a pas identifié les relations connues de la littérature. Majoritairement, ce sont les relations des polynucléaires neutrophiles (PNN), éosinophiles (PNEo) et des cellules T-régulatrices qui ne sont pas identifiées dans le graphe sans information a priori. Il est attendu pour les CD4 T-régulateurs d'avoir le plus de connexions car ce sont eux qui contrôlent la production de la plupart des lymphocytes. Les PNN étant des agents de l'immunité innée et les premiers remparts dans la défense immunitaire, il est également attendu pour eux d'avoir un grand nombre d'interactions. De même les polynucléaires éosinophiles (PNEo) sont des agents de l'immunité innée dont les interactions sont bien connues et qui ne sont pas identifiées sans l'incorporation du savoir de l'expert, probablement dû au manque de puissance.

Les relations sur les paires de variables sont données avec un score de confiance allant

de 0 à 10. Indiquer 0 (ou 10) revient à imposer l'absence de la flèche (la présence de la flèche respectivement). Renseigner un score de 5 signifie que l'expert ne sait pas et la nature de la relation (indépendance ou non) est alors décidée par le test d'indépendance. Pour les informations a priori issues d'un consensus d'experts, nous avons fixé le score maximum pour chaque information (0 pour les indépendances et 10 pour les dépendances). Dans notre analyse de sensibilité, où l'on a réduit le score à 3 pour les indépendances et 7 pour les dépendances, les résultats différaient peu. Bien qu'ils aient une valeur de degré moins importante, les biomarqueurs ayant le plus haut degré total restent les CD4-T-régulateurs ainsi que les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles. Dans cette étude, nous avons choisi d'exporter les graphes avec le logiciel GEPHI car il permet une représentation compréhensible et "dynamique" des graphes pour les cliniciens. En effet les liens entre les variables peuvent être accentués selon la fréquence des flèches, du nombre de connexions (entrantes, sortantes ou totales). Il est également possible de n'afficher que les relations relatives à un seul noeud. Les figures 5.6, 5.7 et 5.8 sont des captures d'écran et ne montrent donc pas tout le potentiel de représentation possible avec l'outil GEPHI.

Il est important de noter que les degrés obtenus pour la classe CD4-T-régulateurs sont importants. Ceci peut être dû au grand nombre de sous-catégories connectées qui augmente invariablement le nombre de contraintes. En effet, attribuer les mêmes effets pour tous les biomarqueurs de la même catégorie nous permet de maximiser le nombre d'opinions recueillies. Se pose alors le problème du surapprentissage des flèches. Cependant, on a vu dans l'analyse de sensibilité que, bien qu'en mettant des poids moins élevés, les mêmes biomarqueurs étaient présents avec des degrés moins élevés sans changer les degrés des biomarqueurs en bas de tableau (LDH, G4EpCCR10, G4EpCLACCR10). Ce nombre de degré peut également poser problème lors d'estimations d'effets causaux car le nombre de paramètres à estimer devient alors très élevé. Ce phénomène de surapprentissage de flèches se pose en contradiction avec l'objectif même de la thèse, qui est d'apprendre les relations entre les biomarqueurs pour estimer les effets causaux. Dans la théorie de l'inférence causale, il est nécessaire de « bloquer » les chemins entre le biomarqueur et l'évènement d'intérêt pour mimiquer l'essai expérimental et ainsi estimer des effets qui ont une interprétation causale. Il convient alors de faire des compromis pour ne pas avoir trop de paramètres à estimer sans trop sanctionner l'apprentissage des flèches.

Jusqu'à présent, l'acquisition du savoir de l'expert pour les algorithmes d'apprentissage

se faisait plus largement soit avec le dessin du DAG soit par le remplissage d'une table de taille $p \times p$ par l'expert. Nous avons opté dans cette étude par un questionnaire sous la forme d'une liste déroulante pour éviter les biais de suggestions : quand on présente à l'expert un tableau (toujours de taille $p \times p$) à remplir, il aura tendance à vouloir renseigner des relations pour lesquelles il est moins sûr. Une des limites de cette méthode est qu'il peut survenir des doublons par le même expert, et dans ce cas là, seule la première information est gardée.

Une des principales hypothèses des algorithmes d'apprentissage de réseaux Bayésiens est que la totalité des variables sont mesurées et qu'il n'y a donc aucun facteur de confusion non mesuré. Il est difficile de vérifier cette hypothèse en immunologie car le dosage de biomarqueurs est un processus long et coûteux. De ce fait, les experts font déjà une étape de sélection des biomarqueurs en choisissant ceux qu'ils mesurent ou non. Cette sélection s'apparente à l'imposition de contraintes *dures* comme forcer l'absence de flèches entre les biomarqueurs non mesurés et mesurés.

Les résultats obtenus dans ce chapitre n'ont pas pour vocation de remplacer les graphes résultants de synthèses mais plutôt à aider la recherche translationnelle qui est faite en immuno-oncologie. Comme aucune information n'est disponible dans ce contexte, il est essentiel d'identifier des possibles connexions ou indépendances entre les biomarqueurs afin de mieux comprendre les interactions qui existent entre eux. Ces nouvelles connexions ou indépendances identifiées parmi les nombreux biomarqueurs devront cependant être confirmées expérimentalement dû au manque de puissance.

5.6 Conclusion

Dans ce chapitre, nous avons développé un questionnaire optimisé pour maximiser le recueil de l'information a priori afin de les traduire en contraintes *dures* et de les utiliser dans notre algorithme DynCOPC. Dans une première approche, nous avons renseigné le questionnaire à partir de synthèses issues d'experts. Nous avons imputé environ 10% de l'information totale et avons montré que l'utilisation du savoir de l'expert augmente la qualité d'apprentissage des graphes et permet ainsi une meilleure compréhension des processus biologiques sous-jacents.

Chapitre 6

Discussion générale

And I'll miss all of you until the day I die.

New years resolutions / The flatliners

L'objectif de cette thèse a été d'étendre l'algorithme d'apprentissage PC de l'IDA pour permettre l'identification de la structure des biomarqueurs immunologiques afin de mieux comprendre les processus biologiques sous-jacents chez les patients traités par des immunothérapies. Dans un premier temps, je rappellerai les résultats de la thèse dans la section 6.1, puis j'aborderai l'interprétation des flèches et des hypothèses sur les échelles de temps dans la section 6.2, puis je discuterai des hypothèses faites sur les contraintes dans la section 6.3 et enfin je discuterai de l'interprétation des effets causaux dans ce contexte dans la section 6.4.

6.1 Rappel des résultats

Dans le premier axe de la thèse (chapitre 3), j'ai intégré la notion de temps dans l'algorithme d'apprentissage PC. L'algorithme PC fait l'hypothèse que les données sont *fidèles* au DAG mais nous avons montré dans le chapitre 3 que celui-ci peut se tromper lorsqu'il faut diriger les arêtes. Nous avons vu avec la théorie d'Allen (Allen, 1984) que les interactions entre les biomarqueurs au cours du temps sont complexes. Une des hypothèses largement supposées pour ces algorithmes est que les effets sont constants au cours du temps. Nous avons vu avec l'exemple de Viola (Viola and Lanzavecchia, 1996) que cette hypothèse n'est pas toujours vraie pour les marqueurs biologiques et donc nous avons étendu l'algorithme

d'apprentissage dans lequel nous n'avons fait aucune hypothèse sur les effets au cours du temps. L'étude de simulations décrite dans la section 3.4 a montré que les mesures de SHD (erreur structurelle entre deux graphes) des CPDAGs estimés avec notre nouvel algorithme COPC étaient inférieures aux SHD des CPDAGs estimés avec l'algorithme PC, et donc plus proches du vrai CPDAG que les CPDAGs estimés avec l'algorithme PC. Puis nous avons appliqué les deux algorithmes à notre jeu de données, et nous avons vu que les CPDAGs estimés avec l'algorithme COPC permettaient d'orienter correctement ces flèches entre les variables mesurées à différents temps alors que, les CPDAGs estimés avec l'algorithme PC contenaient des flèches dirigées antichronologiquement de $X_{i,t+1} \rightarrow X_{i,t}$.

Dans le deuxième axe de la thèse (chapitre 4), nous avons incorporé du savoir de l'expert pour améliorer l'apprentissage des DAGs. Une des hypothèses de l'algorithme PC est qu'aucune relation entre les biomarqueurs n'est connue, et ainsi le graphe de départ est un graphe complet non-dirigé. Cependant, en immunologie, il existe une vaste littérature sur les relations entre biomarqueurs connue des experts. Certains auteurs ont proposé d'utiliser ce savoir en les intégrant comme contraintes *souples*, influençant l'apprentissage sans jamais contredire les données. A l'inverse les contraintes *dures* peuvent contredire les données. Dans notre contexte, en situation observationnelle où le nombre de patients est faible et le nombre de biomarqueurs grand, le manque de puissance peut conduire à identifier des fausses relations. En revanche, le savoir des experts issu de la littérature est majoritairement composé d'études expérimentales *in vitro* ou *in vivo*. Nous avons donc choisi d'utiliser le savoir d'experts comme contraintes *dures* pour 1) réduire l'espace de recherche et le nombre de tests à réaliser, et 2) éviter les relations faussement positives dues au manque de puissance. L'étude de simulation du chapitre 4 a montré que l'incorporation comme contraintes *dures* d'au moins 5% de l'information totale permet une réduction de l'erreur sur les graphes estimés.

Enfin dans l'axe 3 de la thèse (chapitre 5), nous avons développé un questionnaire pour recueillir de l'information a priori qu'elle soit issue d'experts ou de bases de données synthétisant l'état actuel des connaissances. Puis nous avons recueilli du savoir a priori sur nos biomarqueurs immunologiques afin d'appliquer notre algorithme DynCOP_{expert}. Les résultats ont montré que l'utilisation comme contraintes *dures* du savoir de l'expert permettait d'avoir un meilleur apprentissage des processus biologiques sous-jacents.

6.2 Flèches et découpage du temps

Dans cette thèse je me suis concentré sur la signification causale des flèches entre les variables, qu'elles soient intra-temporelles (entre variables concomitantes) ou extra-temporelles (entre variables mesurées à différents pas de temps). Dans notre contexte, les biomarqueurs immunologiques étaient tous mesurés cinq fois, avec un intervalle de 3 semaines entre chaque mesure. En se basant sur les relations d'Allen (figure 6.1), les flèches extra-temporelles correspondent à la relation (1) d'Allen¹ où $X_{i,t}$ se produit avant $X_{j,t+1}$.

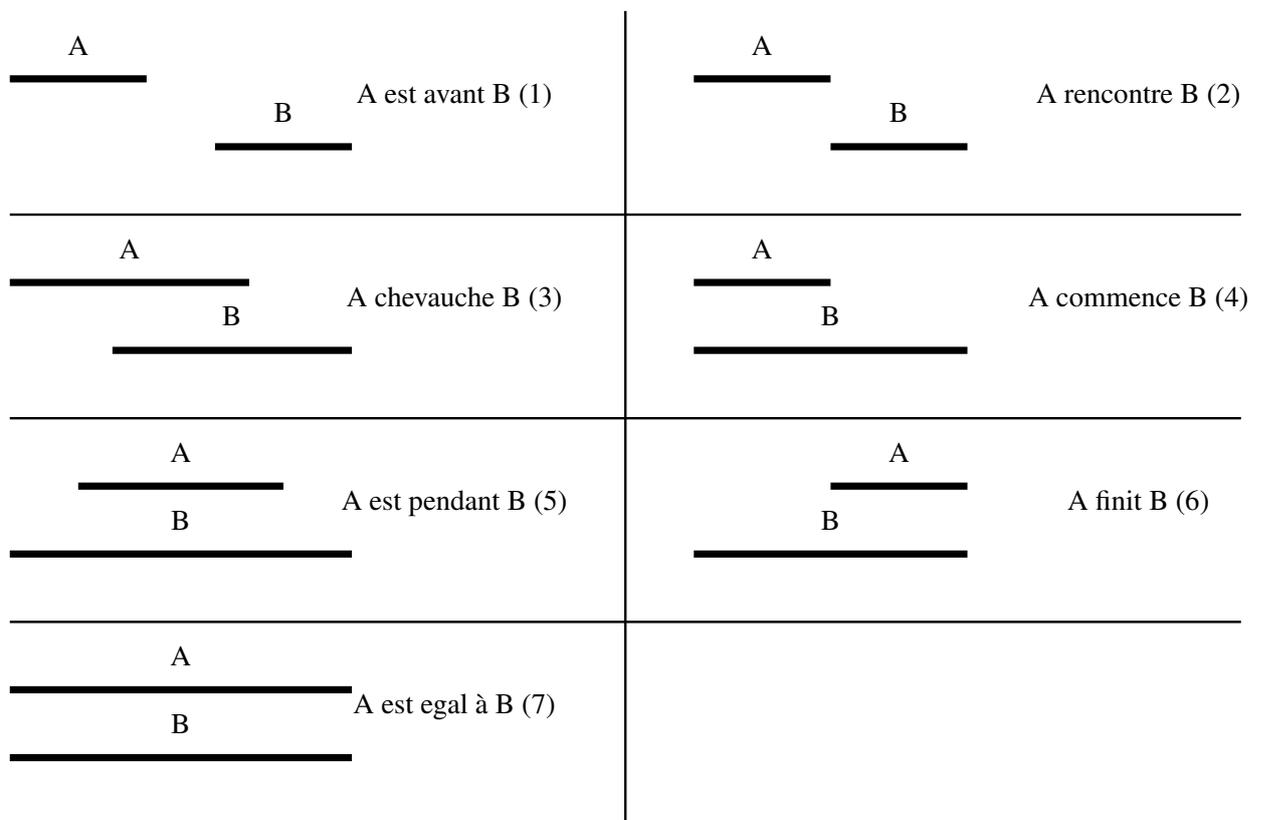


FIGURE 6.1 – Relations d'Allen.

Cependant la signification des flèches intra-temporelles est plus complexe. Il est difficile d'identifier la relation existante entre les paires de biomarqueurs parmi les relations (3) à (7). A partir du deuxième axe de la thèse, nous avons caractérisé uniquement les flèches extra-temporelles. Les hypothèses sous les flèches extra-temporelles du modèle VAR d'ordre 1 (flèches entre variables mesurées à un pas de temps différent) sont plus cohérentes avec la réalité. L'hypothèse d'un modèle VAR d'ordre 2 implique que les variables puissent avoir un

1. Ou à la relation (2) d'Allen si les temps de mesures sont proches.

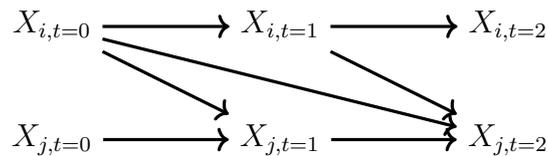


FIGURE 6.2 – Illustration de l'association au sein d'un modèle VAR d'ordre 2.

effet sur d'autres variables mesurées 2 temps après ($X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+2}$), et qui est différent de l'effet médié par une variable mesurée à $t + 1$ comme illustré dans la figure 6.2. Ces effets directs entre une variable $X_{i,t}$ et une variable $X_{j,t+2}$ sont complexes à déterminer.

L'utilisation d'une échelle discrète pour le temps nous empêche de connaître les changements entre chaque mesure. Dans notre application, les biomarqueurs étaient mesurés toutes les 3 semaines. On fait implicitement l'hypothèse que la valeur du biomarqueur ne change qu'une fois entre chaque mesure et l'on ne capte pas la valeur maximum ou minimum que peut atteindre le biomarqueur entre chaque mesure ; ce qui n'est pas vraisemblable pour des valeurs biologiques. Très utilisée en recherche clinique pour l'analyse de survie, l'échelle de temps discrets ne gêne pas car la fonction est monotone décroissante. Ainsi, il conviendrait mieux de disposer des mesures à des pas de temps très petits pour se rapprocher d'une échelle de temps continue.

6.3 Contraindre le savoir

Dans le chapitre 4, nous avons proposé l'utilisation du savoir de l'expert comme contraintes *dures*. Contrairement au chapitre 3, nous avons fait l'hypothèse d'un DAG dynamique car nous avons fait l'hypothèse que les savoirs sont identiques au cours du temps. Le savoir renseigné par l'expert se porte sur un motif répété au cours du temps. Or, des phénomènes biologiques de rétrocontrôles (i.e. endocrinologie) ne respectent pas cette hypothèse. Si jamais la contrainte est fautive, alors l'erreur sur le graphe estimé croît avec le nombre de mesures des biomarqueurs. Une extension de notre méthode serait de proposer l'intégration du savoir de l'expert qui ne serait pas constant au cours du temps pour réduire cette erreur. Puis dans notre algorithme $\text{DynCOPC}_{\text{expert}}$, l'ensemble des savoirs \mathbf{I} ne génère qu'un seul ensemble de contraintes \mathbf{C} auquel la recherche est limitée. Pourtant à partir d'un ensemble des savoirs \mathbf{I} , il est possible d'obtenir plusieurs ensembles de contraintes \mathbf{C} . Il se peut alors que l'ensemble \mathbf{C} généré par hasard, produise un grand nombre de contraintes fautes. Il

serait intéressant dans des futurs travaux de proposer des méthodes qui combindraient les différents ensembles C pouvant être générés à partir d'un seul ensemble des savoirs I pour sélectionner le meilleur modèle et maximiser l'efficacité des contraintes.

Pour l'information a priori, je me suis limité aux synthèses de la littérature : en effet, la collection du savoir d'experts sur des relations si complexes se heurte à des contraintes de temps et de faisabilité. Pour augmenter la quantité de savoir apportée, il serait intéressant d'envisager des techniques de fouilles de données bibliographiques (i.e. texte et data mining). D'autre part l'apprentissage de graphes pourrait être optimisé par la combinaison de données observationnelles et expérimentales (Monneret et al., 2017).

6.4 Effets causaux et décisions cliniques

Une des principales raisons d'apprendre les graphes sous-jacents est de pouvoir estimer les effets causaux sur les variables d'intérêts. Dans le chapitre 3, nous avons estimé les effets causaux selon la théorie de Pearl, cependant il s'est avéré que l'interprétation de ces effets causaux était complexe : comment interpréter un effet causal d'un biomarqueur à un temps défini ? Dans la pratique, pour surveiller l'état des patients, on s'attache à regarder si la valeur de celui-ci ne dépasse ou ne tombe pas en dessous de la valeur d'un seuil ou si celui-ci est en constante augmentation (ou diminution). Il serait alors plus réaliste de tester un effet global du biomarqueur sur l'ensemble des visites qu'à des visites uniques. La théorie de la causalité selon Granger (Granger, 1969) s'y prête mieux. Le travail de Granger est spécifique aux séries temporelles, et selon lui : une variable X dépendante du temps cause une autre variable dépendante du temps Y si les prédictions de Y faites à partir des valeurs passées de Y et de X sont meilleures que les prédictions faites avec seulement les valeurs passées de Y . La causalité de Granger est différente de celle de Pearl du fait qu'elle ne prenne pas en compte l'effet interventionnel de X . Eichler et Didelez (Eichler and Didelez, 2009, 2010; Eichler, 2013) ont étendu les travaux de Granger à la causalité Pearlienne. La variable X ne cause pas Y si l'intervention de $X_t = x^*$ n'affecte pas la distribution future de Y tel que :

$$P(Y_{t'} \leq y(\text{do}(X_t = x^*))) = P(Y \leq y), \quad (6.1)$$

pour $y \in \mathbb{R}$ et $t' > t$.

Une adaptation de cette vision de la causalité sur nos données immunologiques serait donc

plus réaliste quant à l'interprétation clinique qui en découle. De plus, les évènements d'intérêts de notre application sont de type *time to event*, c'est à dire que certains patients sont censurés et que le poids des patients dans l'estimation dépend du temps passé sans avoir réalisé l'évènement tout en étant toujours observé. Dans notre exemple, nous avons considéré uniquement des critères binaires mais il pourrait être plus approprié d'utiliser des modèles de survie pour modéliser la réponse à ces évènements.

Plus que l'existence d'un effet, le médecin désire savoir dans quel sens le biomarqueur agit et quelle est sa taille d'effet : si un effet est identifié entre deux biomarqueurs, est-ce qu'il contribue à son augmentation, sa diminution ; et dans quelle quantité ? Le DAG classique ne permet pas de représenter ces informations, et donc, pouvoir représenter ces informations sur les graphes favoriserait la compréhension des mécanismes d'actions entre les biomarqueurs par les médecins et biologistes ainsi que l'implémentation de ces méthodes.

Conclusion générale

Aïe aïe aïe, s'il va sur l'autoroute il est mort, on a plus de puissance.

Richard Sammel / Taxi

Dans cette thèse, j'ai développé une méthode pour l'apprentissage des réseaux Bayésiens en présence d'expositions dépendantes du temps. J'ai également amélioré de l'apprentissage par le recueil et l'intégration d'information biologique. Cette thèse, de par sa question de recherche jusqu'aux perspectives à l'issue de ses travaux, s'inscrit dans la pluridisciplinarité. Les enjeux de la médecine personnalisée dont ceux de l'immunothérapie ciblée dans certains cancers impliquent de traduire les questions cliniques en questions causales mathématiques en intégrant un savoir biologique. Cette thèse se situe dans la recherche translationnelle : il s'agit d'intégrer des connaissances fondamentales en biologie et d'étendre des modélisations mathématiques à des applications cliniques. Ici, la question de départ est : comment rapidement identifier si les patients bénéficient d'une immunothérapie ? Quels sont les biomarqueurs précoces de la réponse aux immunothérapies ? A partir d'un grand nombre de biomarqueurs mesurés en immuno-monitoring, parfois multicollinéaires, comment identifier les répondeurs. Dans ce contexte, la modélisation causale de ce type de données permet d'apprendre les relations entre les biomarqueurs et d'intégrer de l'information a priori. Au final, nous n'apportons pas de réponse exacte à la question « quel est le biomarqueur précoce de la réponse au traitement ? » mais une méthode qui permet d'identifier parmi de nombreux biomarqueurs ceux qui montrent le plus d'intérêt, afin de les valider par des études expérimentales. En effet il est impossible d'explorer expérimentalement la centaine de biomarqueurs, c'est pourquoi ces méthodes d'explorations sont indispensables pour identifier des potentiels biomarqueurs répondant à notre question. Ces travaux de thèse ouvrent la voie à de nombreuses améliorations, dont une serait d'intégrer la modélisation des effets causaux avec les modèles de survie pour prendre en compte les données censurées.

Bibliographie

- Acid, S. and de Campos, L. (1996). BENEDICT : An algorithm for learning probabilistic belief networks. Technical report, Universidad de Granada.
- Acid, S. and De Campos, L. M. (2000). Learning Right Sized Belief Networks by Means of a Hybrid Methodology. Principles of Data Mining and Knowledge Discovery : 4th European Conference, PKDD 2000, 1910 :309–315.
- Acid, S. and De Campos, L. M. (2001). A hybrid methodology for learning belief networks : BENEDICT. International Journal of Approximate Reasoning, 27(3) :235–262.
- Acid, S. and De Campos, L. M. (2003). Searching for Bayesian network structures in the space of restricted acyclic partially directed graphs. Journal of Artificial Intelligence Research, 18 :445–490.
- Adlassnig, K. P., Combi, C., Das, A. K., Keravnou, E. T., and Pozzi, G. (2006). Temporal representation and reasoning in medicine : Research directions and challenges. Artificial Intelligence in Medicine, 38(2) :101–113.
- Akaike, H. (1974). A New Look at the Statistical Model Identification. IEEE Transactions on Automatic Control, 19(6) :716–723.
- Akobeng, A. K. (2005). Principles of evidence based medicine. Archives of Disease in Childhood, 90(8) :837–840.
- Albert, A. and Anderson, J. A. (1984). On the existence of maximum likelihood estimates in logistic regression models. Biometrika, 71(1) :1–10.
- Aliferis, C. F. and Cooper, G. F. (1995). A new formalism for temporal modeling in medical decision-support systems. Proceedings / the ... Annual Symposium on Computer

- Application [sic] in Medical Care. Symposium on Computer Applications in Medical Care, pages 213–7.
- Allen, J. (1984). Towards a general theory of action and time. Artificial Intelligence, 23 :123–154.
- Allison, P. (2001). Missing data.
- Amirkhani, H., Rahmati, M., Lucas, P. J. F., and Hommersom, A. (2017). Exploiting Experts' Knowledge for Structure Learning of Bayesian Networks. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 39(11) :2154–2170.
- Andersson, S. A., Madigan, D., and Perlman, M. D. (1997). A characterization of Markov equivalence classes for acyclic diagraphs. Annals of Statistics, 25(2) :505–541.
- Andrejak, C., Bory, E.-N., Bouesseau, M.-C., Buron, C., Chapuis, F., Chapurlat, R., Colin, C., Delahaye, F., Ducroix, J.-P., Duhaut, P., Ecochard, R., Hodgkinson, I., Jaisson-Hot, I., Landrivn, G., Maisonneuve, H., Matillon, Y., Moatti, J.-P., Pellet, H., Rabilloud, M., Schmidt, J., Schott, A.-M., Sorensen, H., Termoz, A., and Vuillerot, C. (2010). Recherche clinique : Penser, Réaliser, Publier. Abatos edition.
- Angelopoulos, N. and Cussens, J. (2008). Bayesian learning of Bayesian networks with informative priors. Annals of Mathematics and Artificial Intelligence, 54(1-3) :53–98.
- Arah, O. A. (2008). The role of causal reasoning in understanding Simpson's paradox, Lord's paradox, and the suppression effect : Covariate selection in the analysis of observational studies. Emerging Themes in Epidemiology, 5 :1–5.
- Armitage, P. (2003). Fisher, Bradford Hill, and randomization. International Journal of Epidemiology, 32(6) :925–928.
- Arroyo-Figueroa, G. and Sucar, L. E. (2005). Temporal Bayesian network of events for diagnosis and prediction in dynamic domains. Applied Intelligence, 23(2) :77–86.
- Augusto, J. C. (2005). Temporal reasoning for decision support in medicine. Artificial Intelligence in Medicine, 33(1) :1–24.

- Baba, K., Shibata, R., and Sibuya, M. (2004). Partial Correlation and Conditional Correlation As Measures of Conditional Independence. Australian & New Zealand Journal of Statistics, 46(4) :657–664.
- Baron, R. M. and Kenny, D. A. (1986). The Moderator-Mediator Variable Distinction in Social Psychological Research : Conceptual, Strategic, and Statistical Considerations. journal of personality and social psychology.
- Bastian, M., Heymann, S., and Jacomy, M. (2009). Gephi : an open source software for exploring and manipulating networks.
- Ben Messaoud, M., Leray, P., and Ben Amor, N. (2009). Integrating Ontological Knowledge for Iterative Causal Discovery and Visualization. Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics), 5590 LNAI :168–179.
- Bernard, C. (1865). Introduction à l'étude de la médecine expérimentale.
- Berzuni, C. (1990). Representing Time in Causal Probabilistic Networks. Machine Intelligence and Pattern Recognition, 10(C) :15–28.
- Biolegend (2018). BioLegend Pathways.
- Borboudakis, G. and Tsamardinos, I. (2012). Scoring and Searching over Bayesian Networks with Causal and Associative Priors. arXiv :1408.2057 [cs.AI].
- Bouckaert, R. (1995). Bayesian Belief Networks : From Construction to Inference. PhD thesis, University Utrecht.
- Breuer, K., Foroushani, A. K., Laird, M. R., Chen, C., Sribnaia, A., Lo, R., Winsor, G. L., Hancock, R. E. W., Brinkman, F. S. L., and Lynn, D. J. (2013). InnateDB : Systems biology of innate immunity and beyond - Recent updates and continuing curation. Nucleic Acids Research, 41(D1) :1228–1233.
- Buyse, M., Michiels, S., Sargent, D. J., Grothey, A., Matheson, A., and De Gramont, A. (2011). Integrating biomarkers in clinical trials. Expert Review of Molecular Diagnostics, 11(2) :171–182.

- Carosella, E. D., Ploussard, G., LeMaout, J., and Desgrandchamps, F. (2015). A Systematic Review of Immunotherapy in Urologic Cancer : Evolving Roles for Targeting of CTLA-4, PD-1/PD-L1, and HLA-G. European Urology, 68(2) :267–279.
- Castelo, R. and Siebes, A. (2000). Priors on network structures. Biasing the search for Bayesian networks. International Journal of Approximate Reasoning, 24(1) :39–57.
- Chaput, N., Lepage, P., Coutzac, C., Soularue, E., Le Roux, K., Monot, C., Boselli, L., Routier, E., Cassard, L., Collins, M., Vaysse, T., Marthey, L., Eggermont, A., Asvatourian, V., Lanoy, E., Mateus, C., Robert, C., and Carbonnel, F. (2017). Baseline gut microbiota predicts clinical response and colitis in metastatic melanoma patients treated with ipilimumab. Annals of Oncology, 28(6) :1368–1379.
- Charig, C. R., Webb, D. R., Payne, S. R., and Wickham, J. E. (1986). Comparison of treatment of renal calculi by open surgery, percutaneous nephrolithotomy, and extracorporeal shockwave lithotripsy. British medical journal (Clinical research ed.), 292(6524) :879–82.
- Chen, D. S. and Mellman, I. (2013). Oncology meets immunology : The cancer-immunity cycle. Immunity, 39(1) :1–10.
- Chickering, D., Geiger, D., and Heckerman, D. (1995). Learning Bayesian networks : Search methods and experimental results. In Proceedings of Fifth Conference on Artificial Intelligence and Statistics.
- Chickering, D. M. (1995). A Transformational Characterization of Equivalent Bayesian Network Structures. Proceedings of the Eleventh conference on Uncertainty in artificial intelligence.
- Chickering, D. M. (2002a). Learning Equivalence Classes of Bayesian-Network Structures. The Journal of Machine Learning Research, 2 :445–498.
- Chickering, D. M. (2002b). Optimal Structure Identification With Greedy Search. Journal of Machine Learning Research, 1 :507–554.
- Chinai, J. M., Janakiram, M., Chen, F., Chen, W., Kaplan, M., and Zang, X. (2015). New immunotherapies targeting the PD-1 pathway. Trends in Pharmacological Sciences, 36(9) :587–595.

- Cho, H., Berger, B., and Peng, J. (2016). Reconstructing causal biological networks through active learning. PLoS ONE, 11(3) :1–15.
- Chu, T. and Glymour, C. (2008). Search for Additive Nonlinear Time Series Causal Models. Journal of Machine Learning Research, 9 :967–991.
- Claassen, T. (2013). Causal Discovery and Logic. PhD thesis, Radboud University Nijmegen.
- Colombo, D. and Maathuis, M. H. (2014). Order-independent constraint-based causal structure learning. Journal of Machine Learning Research, 15(2010) :1–40.
- Colombo, D., Maathuis, M. H., Kalisch, M., and Richardson, T. S. (2012). Learning high-dimensional directed acyclic graphs with latent and selection variables. Annals of Statistics, 40(1) :294–321.
- Constantinou, A. C., Fenton, N., and Neil, M. (2016). Integrating expert knowledge with data in Bayesian networks : Preserving data-driven expectations when the expert variables remain unobserved. Expert Systems with Applications, 56 :197–208.
- Cooper, G. F. and Herskovits, E. (1992a). A Bayesian Method for the Induction of Probabilistic Networks from Data. Mach Learn, 9(4) :309–347.
- Cooper, G. F. and Herskovits, E. (1992b). A bayesian method for the induction of probabilistic networks from data. Machine Learning, 9(4) :309–347.
- Cowell, R. G., Dawid, A. P., Lauritzen, S. L., and Spiegelhalter, D. J. (1999). Probabilistic Networks and Expert Systems. Springer.
- Cowell, R. G., Dawid, A. P., Lauritzen, S. L., and Spiegelhalter, D. J. (2003). Probabilistic Networks and Expert Systems : Exact Computational Methods for Bayesian Networks. Springer.
- Daly, R., Shen, Q., and Aitken, S. (2011). Learning Bayesian Networks : Approaches and Issues. The Knowledge Engineering Review.
- Dammeijer, F., Lievense, L. A., Veerman, G. D., Hoogsteden, H. C., Hegmans, J. P., Arends, L. R., and Aerts, J. G. (2016). Efficacy of tumor vaccines and cellular immunotherapies

- in non-small-cell lung cancer : A systematic review and meta-analysis. Journal of Clinical Oncology, 34(26) :3204–3212.
- de Campos, L. M. and Castellano, J. G. (2007). Bayesian network learning algorithms using structural restrictions. International Journal of Approximate Reasoning, 45(2) :233–254.
- De Pierris, G. and Friedman, M. (2003). Kant and Hume on Causality. In The Stanford Encyclopedia of Philosophy. Stanford University.
- Dean, T. and Kanazawa, K. (1989). A model for reasoning about persistence and causation. Computational Intelligence, 5(3), 1 :142–150.
- Dojer, N. (2006). Learning Bayesian Networks Does Not Have to Be NP-Hard. Mathematical Foundations of Computer Science 2006. 31st International Symposium, MFCS 2006. Proceedings (Lecture Notes in Computer Science Vol.4162), 4162 :305–314.
- Drake, C. G., Lipson, E. J., and Brahmer, J. R. (2014). Breathing new life into immunotherapy : review of melanoma, lung and kidney cancer. Nature Reviews Clinical Oncology, 11(1) :24–37.
- Drouet, I. (2007). Causalité et probabilités : réseaux bayésiens , propensionnisme. PhD thesis.
- Drton, M. and Maathuis, M. H. (2016). Structure Learning in Graphical Modeling. Annual Review of Statistics and Its Application.
- Dufournet, M. (2018). Quantification du biais de sélection en sécurité routière : apport de l'inférence causale. PhD thesis, Université de Lyon.
- Duncan, O. (1975). Introduction to Structural Equation Models. Academic Press, New York.
- Eichler, M. (2013). Causal inference with multiple time series : principles and problems. Philosophical Transactions of the Royal Society A : Mathematical, Physical and Engineering Sciences, 371(1997) :20110613–20110613.
- Eichler, M. and Didelez, V. (2009). Causal Reasoning in Graphical Time Series Models. Uncertainty in Artificial Intelligence, 1 :1–8.

- Eichler, M. and Didelez, V. (2010). On Granger causality and the effect of interventions in time series. Lifetime Data Analysis, 16(1) :3–32.
- Enders, C. K. (2010). Applied Missing Data Analysis.
- Fabregat, A., Jupe, S., Matthews, L., Sidiropoulos, K., Gillespie, M., Garapati, P., Haw, R., Jassal, B., Korninger, F., May, B., Milacic, M., Roca, C. D., Rothfels, K., Sevilla, C., Shomovskiy, V., Shorser, S., Varusai, T., Viteri, G., Weiser, J., Wu, G., Stein, L., Hermjakob, H., and D'Eustachio, P. (2018). The Reactome Pathway Knowledgebase. Nucleic Acids Research, 46(D1) :D649–D655.
- Falcon, A. (2015). Aristotle on causality. In The Stanford Encyclopedia of Philosophy. Stanford University.
- Firth, D. (1993). Bias reduction of maximum likelihood estimates. Biometrika, 80(1) :27–38.
- Fisher, R. (1935). The Design of Experiments. The American Mathematical Monthly, 43(3) :180.
- Fisher, R. A. (1934). Randomisation and an old enigma of card play. The Mathematical Gazette, 18(231) :294–297.
- Flores, J. M., Nicholson, A. E., Brunskill, A., Korb, K. B., and Mascaro, S. (2011). Incorporating expert knowledge when learning Bayesian network structure : A medical case study. Artificial Intelligence in Medicine, 53(3) :181–204.
- Friedman, L. M., Furberg, C. D., DeMets, D. L., Reboussin, D. M., and Granger, C. B. (2015). Fundamentals of Clinical Trials. Springer, New York, 5 edition.
- Friedman, N., Murphy, K., and Russell, S. (1998). Learning the Structure of Dynamic Probabilistic Networks. Science, pages 139–147.
- Friedman, N., Nachman, I., and Peér, D. (1999). Learning Bayesian Network Structure from Massive Datasets : The "Sparse Candidate" Algorithm. Proceedings of the Fifteenth conference on Uncertainty in artificial intelligence (UAI), 0 :206–215.
- Galán, S. F. and Díez, F. J. (2002). Networks of probabilistic events in discrete time. International Journal of Approximate Reasoning, 30(3) :181–202.

- Galilei, G. (1638). The Discourses and Mathematical Demonstrations Relating to Two New Sciences.
- Gallin, J. and Ognibene, F. (2012). Principles and practice of clinical research.
- Galton, F. (1888). Co-relations and their measurement, chiefly from anthropometric data. Proceedings of the Royal Society of London, 45.
- Gao, S., Xiao, Q., Pan, Q., and Li, Q. (2008). Bayesian Optimization Algorithm for learning structure of dynamic bayesian networks from incomplete data. 2008 Chinese Control and Decision Conference, (60404011) :2088–2093.
- Garbe, C., Eigentler, T. K., Keilholz, U., Hauschild, A., and Kirkwood, J. M. (2011). Systematic Review of Medical Treatment in Melanoma : Current Status and Future Prospects. The Oncologist, 16(1) :5–24.
- Gatti, E., Luciani, D., and Stella, F. (2012). A continuous time Bayesian network model for cardiogenic heart failure. Flexible Services and Manufacturing Journal, 24(4) :496–515.
- Geiger, D. and Heckerman, D. (1994). Learning Gaussian Networks. Proceedings of the Tenth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence.
- Geiwitz, J., Klatzky, R. L., and Mccloskey, B. P. (1988). Knowledge acquisition techniques for expert systems : conceptual and empirical comparisons. Technical report.
- Glover, F. (1990). Tabu Search Part I. ORSA Journal on Computing, 2(1) :4–32.
- Granger, C. W. J. (1969). Investigating Causal Relations by Econometric Models and Cross-spectral Methods. Econometrica, 37(3) :424.
- Greenland, S., Pearl, J., and Robins, J. M. (1999). Causal diagrams for epidemiologic research.
- Gupta, A., De Felice, K. M., Loftus, E. V., and Khanna, S. (2015). Systematic review : colitis associated with anti-CTLA-4 therapy. Alimentary Pharmacology and Therapeutics, 42(4) :406–417.
- Hall, N. S. (2007). R. A. Fisher and his advocacy of randomization. Journal of the History of Biology, 40(2) :295–325.

- HAS (2007). Méthodes quantitatives pour évaluer les interventions visant à améliorer les pratiques. Technical report.
- HAS (2013a). Choix méthodologiques pour le développement clinique des dispositifs médicaux. Technical report, HAS.
- HAS (2013b). Niveau de preuve et gradation des recommandations de bonne pratique. Technical report.
- Hauser, A. and Bühlmann, P. (2014). Two optimal strategies for active learning of causal models from interventional data. International Journal of Approximate Reasoning, 55(4) :926–939.
- Heckerman, D. (1990). Probabilistic similarity networks. Networks, 20(5) :607–636.
- Heckerman, D., Geiger, D., and Chickering, D. M. (1995). Learning Bayesian Networks : The Combination of Knowledge and Statistical Data. Machine Learning, 20(3) :197–243.
- Heinze, G. (2006). A comparative investigation of methods for logistics regression with separated or nearly separated data. Statistics in Medicine, 25(24) :4216–4226.
- Heinze, G. and Ploner, M. (2004). A SAS macro, S-PLUS library and R package to perform logistic regression without convergence problems. Technical report, page 39.
- Heinze, G. and Schemper, M. (2002). A solution to the problem of separation in logistic regression. Statistics in Medicine, 21(16) :2409–2419.
- Hernán, M. A., Hernández-Díaz, S., and Robins, J. M. (2004). A structural approach to selection bias. Epidemiology, 15(5) :615–625.
- Hernán, M. A. and Robins, J. M. (2006). Estimating causal effects from epidemiological data. Journal of Epidemiology and Community Health, 60(7) :578–586.
- Hernán, M. A. and Robins, J. M. (2018). Causal Inference. Chapman and Hall/CRC.
- Hodi, F. S., O’Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B., Gonzalez, R., Robert, C., Schadendorf, D., Hassel, J. C., Akerley, W., van den Eertwegh, A. J., Lutzky, J., Lorigan, P., Vaubel, J. M., Linette, G. P., Hogg, D., Ottensmeier, C. H., Lebbé, C., Peschel, C., Quirt, I., Clark, J. I., Wolchok, J. D., Weber, J. S., Tian, J., Yellin, M. J.,

- Nichol, G. M., Hoos, A., and Urba, W. J. (2010). Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. New England Journal of Medicine, 363(8) :711–723.
- Højsgaard, S., Edwards, D., and Lauritzen, S. (2012). Graphical Models with R. Springer.
- Hume, D. (1738). A treatise of Human Nature. gf-flammarion, London.
- Illari, P. and Russo, F. (2014). Causality : Philosophical Theory meets Scientific Practice. Oxford University Press.
- Imbens, G. W. and Rubin, D. B. (2015). Causal Inference for Statistics, Social, and Biomedical Sciences. Cambridge university press.
- INCa (2016). Les cancers en france. Technical report, INCa.
- Julious, S. A. and Mullee, M. A. (1994). Confounding and Simpson’s paradox. Bmj, 309(6967) :1480–1481.
- Kalisch, M. and Buehlmann, P. (2007). Estimating high-dimensional directed acyclic graphs with the PC-algorithm. Journal of Machine Learning Research, 8 :613–636.
- Kalisch, M. and Bühlmann, P. (2014). Causal Structure Learning and Inference : A Selective Review. Quality Technology & Quantitative Management, 11(1) :3–21.
- Kalisch, M., Fellinghauer, B. A., Grill, E., Maathuis, M. H., Mansmann, U., Bühlmann, P., and Stucki, G. (2010). Understanding human functioning using graphical models. BMC Medical Research Methodology, 10(1) :10–14.
- Kalisch, M., Machler, M., Colombo, D., Maathuis, M. H., Buhlmann, P., Mächler, M., Colombo, D., and Maathuis, M. H. (2012). Causal Inference Using Graphical Models with the R Package pcalg. Journal of Statistical Software, 47(11) :26.
- Kanehisa, M., Furumichi, M., Tanabe, M., Sato, Y., and Morishima, K. (2017). KEGG : New perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs. Nucleic Acids Research, 45(D1) :D353–D361.
- Kern, S. (2004). A Cultural History of Causality : Introduction. Princeton University Press.
- Kidd, A. L. (1987). Knowledge Acquisition for Expert Systems : A Practical Handbook. Springer.

- Koski, T. J. and Noble, J. (2012). A Review of Bayesian Networks and Structure Learning. Mathematica Applicanda, 40(1) :53–103.
- Koski, T. J. and Noble, J. M. (2009). Bayesian Networks : An Introduction. Wiley.
- Kullback, S. and Leibler, R. (1951). On information Sufficiency. The Annals of Mathematical Statistics, 22(1) :79–86.
- Larrañaga, P., Kuijpers, C. M. H., Poza, M., and Murga, R. H. (1997). Decomposing Bayesian Networks : Triangulation of the Moral Graph with Genetic Algorithms. Statistics and Computing, 7(1) :19–34.
- Larrañaga, P., Poza, M., Yurramendi, Y., Murga, R., and Kuijpers, C. (1996). Structure learning of Bayesian networks by genetic algorithms : a performance analysis of control parameters. IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence, 18(9) :912–926.
- Lauritzen, S. (1996). Graphical models. Calendron Press.
- Lewis, D. (1973). Counterfactuals and comparative possibility. Journal of Philosophical Logic, 2(4) :418–446.
- Little, R. J. A. and Rubin, D. B. (2002). Statistical Analysis with Missing Data. Wiley-Interscience, second edition.
- Maathuis, M. H., Kalisch, M., and Bühlmann, P. (2009). Estimating high-dimensional intervention effects from observational data. Annals of Statistics, 37(6 A) :3133–3164.
- Mackie, J. (1974). The ciment of the universe : a study of causation. Oxford University Press.
- Madkour, M., Benhaddou, D., and Tao, C. (2016). Temporal data representation, normalization, extraction, and reasoning : A review from clinical domain. Computer Methods and Programs in Biomedicine, 128 :52–68.
- Margaritis, D. (2003). Learning Bayesian network model structure from data. PhD thesis, Carnegie Mellon University.

- Masegosa, A. R. and Moral, S. (2013). An interactive approach for Bayesian network learning using domain/expert knowledge. International Journal of Approximate Reasoning, 54(8) :1168–1181.
- Meek, C. (1995a). Causal inference and causal explanation with background knowledge. Proceeding UAI'95 Proceedings of the Eleventh conference on Uncertainty in artificial intelligence, pages 403–410.
- Meek, C. (1995b). Strong completeness and faithfulness in Bayesian networks. Proceedings of the Eleventh Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence, pages 411–418.
- Meinshausen, N. and Bühlmann, P. (2010). Stability selection. Journal of the Royal Statistical Society. Series B : Statistical Methodology, 72(4) :417–473.
- Mohan, K., Pearl, J., and Tian, J. (2013). Graphical Models for Inference with Missing Data. Advances in Neural Information Processing System 26, (December) :1–9.
- Moneta, A. (2004). Graphical Models for Structural Vector Autoregressions. Technical Report March, Laboratory of Economics and Management, Sant' Anna School of Advanced Studies, Pisa.
- Moneta, A. (2008). Graphical causal models and VARs : An empirical assessment of the real business cycles hypothesis. Empirical Economics, 35(2) :275–300.
- Moneta, A., Chlaß, N., and Entner, D. (2011). Causal Search in Structural Vector Autoregressive Models. Jmlr, 12 :95–118.
- Moneta, A. and Spirtes, P. (2006). Graphical Models for the Identification of Causal Structures in Multivariate Time Series Models. Proceedings of the 9th Joint Conference on Information Sciences (JCIS), (1) :1–4.
- Monneret, G., Jaffrézic, F., Rau, A., Zerjal, T., and Nuel, G. (2017). Identification of marginal causal relationships in gene networks from observational and interventional expression data. PLoS ONE, 12(3) :1–13.
- Morgan, S. L. and Winship, C. (2014). Counterfactuals and Causal Inference. Cambridge university press, 2nd edition.
- Murphy, K. P. (2001). Active learning of causal bayes net structure. Technical Report.

- Murphy, K. P. (2002). Dynamic Bayesian Networks : Representation, Inference and Learning. PhD thesis, University of California.
- Nandy, P., Hauser, A., and Maathuis, M. H. (2015). High-dimensional consistency in score-based and hybrid structure learning. arXiv :1507.02608v6, pages 1–30.
- Nandy, P., Maathuis, M. H., and Richardson, T. S. (2017). Estimating the effect of joint interventions from observational data in sparse high-dimensional settings. Annals of Statistics, 45(2) :647–674.
- Neapolitan, R. E. (2004). Learning Bayesian Networks. Pearson Education.
- Neyman, J. (1923). On the application of probability theory to agricultural experiments. Essay on principles. Statistical Science, 5 :465–480.
- Nguyen, H. (2012). Réseaux bayésiens et apprentissage ensembliste pour l'étude différentielle de réseaux de régulation génétique. PhD thesis.
- Niezgoda, A. and Al, E. (2015). Novel Approaches to Treatment of Advanced Melanoma : A Review on Targeted Therapy and Immunotherapy. Biomed Res Int, 2015 :2015 :851387.
- Nodelman, U., Shelton, C. R., and Koller, D. (2003). Continuous Time Bayesian Networks. Proceedings of the Eighteenth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence, pages 451–458.
- Nuel, G., Rau, A., and Jaffrézic, F. (2013). Joint likelihood calculation for intervention and observational data from a Gaussian Bayesian network. arXiv :1305.0709, pages 1–10.
- Oates, C. J., Kasza, J., Simpson, J. A., and Forbes, A. B. (2017). Repair of Partly Misspecified Causal Diagrams. Epidemiology, 28(4) :548–552.
- Ogata, H., Goto, S., Sato, K., Fujibuchi, W., Bono, H., and Kanehisa, M. (1999). KEGG : Kyoto encyclopedia of genes and genomes. Nucleic Acids Research, 27(1) :29–34.
- O'Hagan, A., Buck, C., Daneshkhah, A., Eiser, J., Garthwaite, P., Jenkinson, D., Oakley, J., and Rakow, T. (2006). Uncertain Judgements : Eliciting Experts' Probabilities. Wiley.
- Opgen-Rhein, R. and Strimmer, K. (2007). Learning causal networks from systems biology time course data : An effective model selection procedure for the vector autoregressive process. BMC Bioinformatics, 8(SUPPL. 2) :1–8.

- Orphanou, K., Stassopoulou, A., and Keravnou, E. (2014). Temporal abstraction and temporal Bayesian networks in clinical domains : A survey. Artificial Intelligence in Medicine, 60(3) :133–149.
- Pearl, J. (1988). Probabilistic Reasoning in Intelligent Systems : Networks of Plausible Inference. Morgan Kaufmann.
- Pearl, J. (1995). Causal diagrams for empirical research. Biometrika, 82(4) :669–688.
- Pearl, J. (2000). Causality : models, reasoning, and inference. Cambridge university press.
- Pearl, J. (2003). Statistics and causal inference : A review. Test, 12(2) :281–345.
- Pearl, J. (2009). Causality : Models, Reasoning, and Inference. Cambridge University Press, 2nd edition.
- Pearl, J. (2014). Understanding Simpson ’ s Paradox. The American Statistician, 68(1) :8–13.
- Pearl, J. and Verma, T. (1991). A theory of inferred causation. In knowledge Representation and Reasoning.
- Pearson, K. (1920). Notes on the History of Correlation.
- Perković, E., Kalisch, M., and Maathuis, M. H. (2017). Interpreting and using CPDAGs with background knowledge.
- Peters, J. and Bühlmann, P. (2013). Structural Intervention Distance (SID) for Evaluating Causal Graphs. Neural Computation, pages 1–25.
- Peters, J. and Janzing, D. (2017). Elements of Causal Inference - Foundations and Learning Algorithms. MIT Press.
- Piovani, J. I. (2008). The historical construction of correlation as a conceptual and operative instrument for empirical research. Quality and Quantity, 42(6) :757–777.
- Pratt, D., Chen, J., Pillich, R., Rynkov, V., Gary, A., Demchak, B., and Ideker, T. (2017). NDEx 2.0 : A clearinghouse for research on cancer pathways. Cancer Research, 77(21) :e58–e61.

- Pratt, D., Chen, J., Welker, D., Rivas, R., Pillich, R., Rynkov, V., Ono, K., Miello, C., Hicks, L., Szalma, S., Stojmirovic, A., Dobrin, R., Braxenthaler, M., Kuentzer, J., Demchak, B., and Ideker, T. (2015). NDEx, the Network Data Exchange. Cell Systems, 1(4) :302–305.
- Ramati, M. and Shahar, Y. (2010). Irregular-Time Bayesian Networks. Proceedings of the 26th Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence, UAI 2010, pages 484–491.
- Ramsey, J., Zhang, J., and Spirtes, P. L. (2006). Adjacency-Faithfulness and Conservative Causal Inference. Proceedings of the Twenty-Second Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence, pages 401–408.
- Rau, A., Jaffrézic, F., and Nuel, G. (2013). Joint estimation of causal effects from observational and intervention gene expression data. BMC Systems Biology, 7 :12.
- Richardson, M. and Domingos, P. (2003). Learning with knowledge from multiple experts. Machine Learning International Workshop Then Conference, 20 :624.
- Richardson, T. and Spirtes, P. (2002). Ancestral graph Markov models. Annals of Statistics, 30(4) :962–1030.
- Rissanen, J. (1986). Stochastic Complexity and Modeling.
- Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., O’Day, S., Weber, J., Garbe, C., Lebbe, C., Baurain, J.-F., Testori, A., Grob, J.-J., Davidson, N., Richards, J., Maio, M., Hauschild, A., Miller, W. H., Gascon, P., Lotem, M., Harmankaya, K., Ibrahim, R., Francis, S., Chen, T.-T., Humphrey, R., Hoos, A., and Wolchok, J. D. (2011). Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. New England Journal of Medicine, 364(26) :2517–2526.
- Robins, J. M. and Hernán, M. a. (2004). Estimation of the causal effects of time-varying exposures. (i).
- Robins, J. M., Hernán, M. Á., and Brumback, B. (2000). Marginal structural models and causal inference in epidemiology. Epidemiology, 11(5) :550–560.
- Robins, J. M., Scheines, R., Spirtes, P., and Wasserman, L. (2003). Uniform convergence in causal inference. Biometrika, 90(3) :491–515.

- Robinson, J. W. and Hartemink, A. J. (2010). Learning Non-Stationary Dynamic Bayesian Networks. Journal of Machine Learning Research, 11 :3647–3680.
- Rodríguez-Cerdeira, C., Gregorio, M. C., López-Barcenas, A., Sánchez-Blanco, E., Sánchez-Blanco, B., Fabbrocini, G., Bardhi, B., Sinani, A., and Guzman, R. A. (2017). Advances in Immunotherapy for Melanoma : A Comprehensive Review. Mediators of Inflammation, 2017(Figure 1) :1–14.
- Rubin, D. B. (1974). Estimating causal effects of treatments in randomized and nonrandomized studies.
- Rubin, D. B. (1976). Inference and missing data.
- Santos Jr., E. and Young, J. D. (1999). Probabilistic Temporal Networks : A unified framework for reasoning with Time and Uncertainty. International Journal of Approximate Reasoning, 20(3) :263–291.
- Sargent, D. J., Conley, B. A., Allegra, C., and Collette, L. (2005). Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. Journal of Clinical Oncology, 23(9) :2020–2027.
- Schadendorf, D., Hodi, F. S., Robert, C., Weber, J. S., Margolin, K., Hamid, O., Patt, D., Chen, T. T., Berman, D. M., and Wolchok, J. D. (2015). Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. Journal of Clinical Oncology, 33(17) :1889–1894.
- Scheines, R., Spirtes, P., Glymour, C., Meek, C., and Richardson, T. (1998). The TETRAD project : Constraint based aids to causal model specification. Multivariate Behavioral Research, 33(1) :165–180.
- Schwarz, G. (1978). Estimating the Dimension of a Model. The Annals of Statistics, 6(2) :461–464.
- Scutari, M. (2009). Learning Bayesian Networks with the bnlearn R Package. Journal of Statistical Software, 35(3) :1–22.
- Scutari, M. and Denis, J. B. (2015). Bayesian Networks - With Examples in R. Chapman and Hall.

- Simpson, E. (1951). The Interpretation of Interaction in Contingency Tables. Journal of the Royal Statistical Society, Series B.
- Singh, K., Gupta, G., Tewari, V., and Shroff, G. (2017). Comparative Benchmarking of Causal Discovery Techniques.
- Singh, M. and Valtorta, M. (1993). An algorithm for the construction of Bayesian network structures from data. Uncertainty in Artificial Intelligence, (1) :259–266.
- Singh, M. and Valtorta, M. (1994). Construction of Bayesian Network Structures from Data : a Brief Survey and an Efficient Algorithm. International Journal of Approximate Reasoning, 11(1) :158–179.
- Song, L., Kolar, M., and Xing, E. P. (2009). Time-Varying Dynamic Bayesian Networks. Advances in Neural Information Processing Systems, pages 1732–1740.
- Spirtes, P. and Glymour, C. (1991). An algorithm for fast recovery of sparse causal graph. Social Science Computer Review, 1 :62–72.
- Spirtes, P., Glymour, C., and Scheines, R. (1993). Causation, Prediction, and Search. Springer, New York, 1st edition.
- Spirtes, P., Glymour, C., and Scheines, R. (2000). Causation, Prediction and Search. MIT Press, 2nd edition.
- Spirtes, P., Glymour, C. N., and Scheines, R. (1990). Causality from probability. Advanced Computing for the Social Sciences.
- Spirtes, P., Meek, C., and Richardson, T. (1999). Causal Inference in the Presence of Latent Variables and Selection Bias. In Computation, Causation and Discovery, pages 211–252.
- Stekhoven, D. J., Moraes, I., Sveinbjörnsson, G., Hennig, L., Maathuis, M. H., and Bühlmann, P. (2012). Causal stability ranking. Bioinformatics, 28(21) :2819–2823.
- Su, C., Borsuk, M. E., Andrew, A., and Karagas, M. (2014). Incorporating prior expert knowledge in learning Bayesian networks from genetic epidemiological data. Computational Intelligence in Bioinformatics and Computational Biology, 2014 IEEE Conference on, (C) :1–5.

- Suppes, P. (1970). A probabilistic theory of causality. North-Holland, Amsterdam.
- Tan, M., Alshalalfa, M., Alhadjj, R., and Polat, F. (2008). Combining multiple types of biological data in constraint-based learning of gene regulatory networks. Computational Intelligence in Bioinformatics and Computational Biology, 2008. CIBCB'08. IEEE Symposium on, pages 90–97.
- Thoemmes, F. and Mohan, K. (2015). Graphical Representation of Missing Data Problems. Structural Equation Modeling, 22(4) :631–642.
- Tong, S. and Koller, D. (2001). Active learning for structure in Bayesian networks. Proceedings of the 17th International Joint Conference on Artificial Intelligence, 2 :863–869.
- Trabelsi, G. (2014). New structure learning algorithms and evaluation methods for large dynamic Bayesian networks. PhD thesis.
- Trabelsi, G., Leray, P., Ben Ayed, M., and Alimi, A. M. (2013a). Benchmarking dynamic Bayesian network structure learning algorithms. 2013 5th International Conference on Modeling, Simulation and Applied Optimization (ICMSAO), pages 1–6.
- Trabelsi, G., Leray, P., Ben Ayed, M., and Alimi, A. M. (2013b). Dynamic MMHC : A Local Search Algorithm for Dynamic Bayesian Network Structure Learning. The Twelfth International Symposium on Intelligent Data Analysis, pages 392–403.
- Tsagris, M., Borboudakis, G., Lagani, V., and Tsamardinos, I. (2018). Constraint-based causal discovery with mixed data. International Journal of Data Science and Analytics, (August).
- Tsamardinos, I., Aliferis, C., Statnikov, A., and Statnikov, E. (2003). Algorithms for Large Scale Markov Blanket Discovery. FLAIRS Conference, (i) :376–381.
- Tsamardinos, I. and Borboudakis, G. (2010). Permutation testing improves bayesian network learning. Lecture Notes in Computer Science (including subseries Lecture Notes in Artificial Intelligence and Lecture Notes in Bioinformatics), 6323 LNAI(PART 3) :322–337.

- Tsamardinos, I., Brown, L. E., and Aliferis, C. F. (2006). The max-min hill-climbing Bayesian network structure learning algorithm. Machine Learning, 65(1) :31–78.
- van Buuren, S., Groothuis-Oudshoorn, and K. (2012). MICE : Multivariate Imputation by Chained Equations in R. Journal of Statistical Software, 45(3).
- Vanderweele, T. J. (2015). Explanation in Casual Inference : Methods for Mediation and Interaction. Oxford University Press.
- Verma, T. and Pearl, J. (1991). Equivalence and synthesis of causal models. Proceedings of the Sixth Conference on Uncertainty in Artificial Intelligence, pages 200–227.
- Vinh, N. X., Chetty, M., Coppel, R., and Wangikar, P. P. (2012). Local and Global Algorithms for Learning Dynamic Bayesian Networks. 2012 IEEE 12th International Conference on Data Mining, pages 685–694.
- Viola, A. and Lanzavecchia, A. (1996). T Cell Activation Determined by T Cell Receptor Number and Tunable Thresholds Author (s) : Antonella Viola and Antonio Lanzavecchia Published by : American Association for the Advancement of Science Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/2890056>. Advancement Of Science, 273(5271) :104–106.
- Wang, K., Zhang, J., Shen, F., and Shi, L. (2008). Adaptive learning of dynamic Bayesian networks with changing structures by detecting geometric structures of time series. Knowledge and Information Systems, 17(1) :121–133.
- Wang, Z., Kuruo, E. E., Member, S., Yang, X., Member, S., and Xu, Y. (2011). Time Varying Dynamic Bayesian Network for Non-Stationary Events Modeling and Online Inference. IEEE Transaction on Signal Processing.
- Wielinga, B. J., Bredeweg, B., and Breuker, J. a. (1987). Knowledge Acquisition for Expert Systems. Knowledge Acquisition.
- Wilczyński, B. and Dojer, N. (2009). BNFinder : Exact and efficient method for learning Bayesian networks. Bioinformatics, 25(2) :286–287.
- Wright, S. (1921). Wright_Correlation and Causation.pdf.

- Xuan Vinh, N., Chetty, M., Coppel, R., and Wangikar, P. P. (2012). Gene regulatory network modeling via global optimization of high-order dynamic Bayesian network. BMC Bioinformatics, 13(1) :131.
- Zhang, J. (2008a). Causal Reasoning with Ancestral Graphs. J. Mach. Learn. Res., 9(1) :1437–1474.
- Zhang, J. (2008b). On the completeness of orientation rules for causal discovery in the presence of latent confounders and selection bias. Artificial Intelligence, 172(16-17) :1873–1896.
- Zhang, J. and Spirtes, P. L. (2003). Strong Faithfulness and Uniform Consistency in Causal Inference. Proceedings of the nineteenth conference annual conference on uncertainty in artificial intelligence, pages 632–639.

Annexe A

Correction de Firth

Le phénomène de séparation est observé avec la régression logistique quand la vraisemblance converge alors qu'au moins une des estimations des paramètres diverge vers $\pm\infty$. Heinze et Schemper (Heinze and Schemper, 2002) montrent que la probabilité de rencontrer ce phénomène avec un effectif $n = 30$, un nombre de facteurs de risque égal à 10 et un odds ratio compris entre 1 et 2 varie de 0.12 à 0.38 (sur la base de 1000 simulations). Dans les mêmes conditions mais avec un odds ratio compris entre 4 et 16, ce même risque varie entre 0.78 et 0.98.

Maximum de vraisemblance

Soit le modèle de régression logistique

$$P(y_i = 1 | x_i, \beta) = \pi_i = \left\{ 1 + \exp\left(-\sum_{r=1}^k x_{ir}\beta_r\right) \right\}^{-1},$$

avec $i = 1, \dots, n, y_i \in \{0, 1\}$ l'évènement d'intérêt binaire, x_i la constante, et x_{ir} ($i = 1, \dots, n; r = 2, \dots, k$) les observations de $k - 1$ covariables indépendantes. L'estimation du maximum de vraisemblance $\hat{\beta}_r$ des paramètres de régression $\beta_r = (r = 1, \dots, k)$, qui peuvent être interprétés comme des estimations de log d'odds ratio, sont obtenues comme solutions de l'équation $\partial \log L / \partial \beta_r \equiv U(\beta_r) = 0$, où $\log L$ est la fonction du log de vraisemblance :

$$\log L = \sum_{i=1}^n y_i \log \pi_i + (1 - y_i) \log(1 - \pi_i).$$

Méthode de Firth

Pour réduire le biais de petits échantillons Firth propose de maximiser la fonction de log-vraisemblance pénalisée par le prior de Jeffrey :

$$\log L^* = \log L + 1/2 \log |I(\beta)|,$$

avec $I(\beta)$ la matrice d'information de Fisher. Les estimations pénalisées du maximum de vraisemblance de $\beta_r, r = 1, \dots, k$ sont obtenues en remplaçant l'équation du score $U(\beta_r) = \sum_{i=1}^n (y_i - \pi_{ir}) = 0$ par l'équation de score modifiée :

$$\partial L^* / \partial \beta_r \equiv U(\beta_r)^* = \sum_{i=1}^n \{y_i - \pi_i + h - i(1/2 - \pi_i)\} x_{ir} = 0,$$

avec $r = 1, \dots, k$, h_i la $i^{\text{ème}}$ diagonale de la matrice $H = W^{1/2} X (X^T W X)^{-1} X^T W^{1/2}$ avec $W = \text{diag}\{\pi_i(1 - \pi_i)\}$. Les estimations des $\hat{\beta}$ peuvent alors être obtenues avec l'algorithme de Newton-Raphson itérativement jusqu'à ce qu'à convergence :

$$\beta^{s+1} = \beta^s + I^{-1}(\beta^s) U(\beta^s)^*.$$

Annexe B

Erreur quadratique moyenne des vrais effets causaux

TABLE B.1 – Erreur quadratique moyenne des biomarqueurs avec un vrai effet. Les paramètres du scénario étaient $p = 20$, $n_{visite} = 4$, $n_{obs} = 1000$ et $\alpha = 0.02$.

Biomarqueurs	PC-stable	COPC-stable	Biomarqueurs	PC-stable	COPC-stable
BM6v1	0.54	0.55	BM17v2	0.28	0.33
BM11v1	0.80	0.80	BM18v2	0.35	0.37
BM2v2	0.60	0.55	BM19v2	0.68	0.82
BM4v2	0.28	0.11	BM1v4	0.47	0.14
BM5v2	0.65	0.76	BM2v4	0.28	0.11
BM11v2	0.54	0.29	BM11v4	0.29	0.16
BM12v2	0.34	0.21	BM12v4	0.63	0.34
BM15v2	0.69	0.45	BM14v4	0.77	0.33

TABLE B.2 – Erreur quadratique moyenne des biomarqueurs avec un vrai effet. Les paramètres du scénario étaient $p = 20$, $n_{visite} = 4$, $n_{obs} = 1000$ et $\alpha = 0.2$.

Biomarqueurs	PC-stable	COPC-stable	Biomarqueurs	PC-stable	COPC-stable
BM6v1	0.54	0.55	BM17v2	0.27	0.41
BM11v1	0.80	0.80	BM18v2	0.28	0.40
BM2v2	0.60	0.51	BM19v2	0.81	0.79
BM4v2	0.27	0.11	BM1v4	0.40	0.16
BM5v2	0.74	0.71	BM2v4	0.23	0.09
BM11v2	0.44	0.32	BM11v4	0.23	0.12
BM12v2	0.33	0.21	BM12v4	0.59	0.34
BM15v2	0.71	0.41	BM14v4	0.82	0.28

TABLE B.3 – Erreur quadratique moyenne des biomarqueurs avec un vrai effet. Les paramètres du scénario étaient $p = 20$, $n_{visite} = 4$, $n_{obs} = 50$ et $\alpha = 0.02$.

Biomarqueurs	PC-stable	COPC-stable	Biomarqueurs	PC-stable	COPC-stable
BM6v1	0.54	0.55	BM17v2	0.42	0.29
BM11v1	0.80	0.80	BM18v2	0.54	0.32
BM2v2	0.60	0.41	BM19v2	0.98	0.82
BM4v2	0.30	0.06	BM1v4	0.50	0.09
BM5v2	0.81	0.62	BM2v4	0.38	0.13
BM11v2	0.60	0.47	BM11v4	0.36	0.07
BM12v2	0.36	0.11	BM12v4	0.70	0.12
BM15v2	0.76	0.36	BM14v4	0.97	0.21

TABLE B.4 – Erreur quadratique moyenne des biomarqueurs avec un vrai effet. Les paramètres du scénario étaient $p = 20$, $n_{visite} = 4$, $n_{obs} = 50$ et $\alpha = 0.2$.

Biomarqueurs	PC-stable	COPC-stable	Biomarqueurs	PC-stable	COPC-stable
BM6v1	0.47	0.55	BM17v2	0.40	0.14
BM11v1	0.77	0.80	BM18v2	0.48	0.16
BM2v2	0.55	0.20	BM19v2	0.92	0.43
BM4v2	0.29	0.06	BM1v4	0.43	0.06
BM5v2	0.75	0.39	BM2v4	0.35	0.08
BM11v2	0.52	0.15	BM11v4	0.31	0.05
BM12v2	0.32	0.08	BM12v4	0.67	0.09
BM15v2	0.70	0.24	BM14v4	0.90	0.16

TABLE B.5 – Erreur quadratique moyenne des biomarqueurs avec un vrai effet. Les paramètres du scénario étaient $p = 20$, $n_{visite} = 6$, $n_{obs} = 1000$ et $\alpha = 0.02$.

Biomarqueurs	PC-stable	COPC-stable	Biomarqueurs	PC-stable	COPC-stable
BM9v1	0.20	0.27	BM9v3	0.55	0.33
BM11v1	0.30	0.36	BM19v3	0.21	0.38
BM15v1	0.67	0.75	BM4v4	0.40	0.12
BM3v2	0.31	0.21	BM7v4	0.42	0.52
BM5v2	0.65	0.60	BM8v4	0.91	0.51
BM11v2	0.90	0.46	BM9v4	0.61	0.65
BM12v2	0.55	0.84	BM16v4	0.32	0.17
BM17v2	0.41	0.54	BM6v5	0.60	0.31
BM18v2	0.60	0.73	BM15v5	0.55	0.24
BM2v3	0.53	0.22	BM7v6	0.94	0.45
BM3v3	0.76	0.52	BM8v6	0.34	0.10
BM4v3	0.22	0.15	BM9v6	-	-

TABLE B.6 – Erreur quadratique moyenne des biomarqueurs avec un vrai effet. Les paramètres du scénario étaient $p = 20$, $n_{visite} = 6$, $n_{obs} = 1000$ et $\alpha = 0.2$.

Biomarqueurs	PC-stable	COPC-stable	Biomarqueurs	PC-stable	COPC-stable
BM9v1	0.23	0.27	BM9v3	0.49	0.25
BM11v1	0.26	0.36	BM19v3	0.21	0.35
BM15v1	0.74	0.75	BM4v4	0.36	0.18
BM3v2	0.29	0.22	BM7v4	0.39	0.48
BM5v2	0.54	0.64	BM8v4	0.85	0.46
BM11v2	0.83	0.60	BM9v4	0.50	0.56
BM12v2	0.70	0.77	BM16v4	0.26	0.15
BM17v2	0.41	0.47	BM6v5	0.49	0.29
BM18v2	0.44	0.70	BM15v5	0.40	0.21
BM2v3	0.45	0.17	BM7v6	0.63	0.36
BM3v3	0.51	0.44	BM8v6	0.26	0.09
BM4v3	0.18	0.15	BM9v6	0.45	0.43

TABLE B.7 – Erreur quadratique moyenne des biomarqueurs avec un vrai effet. Les paramètres du scénario étaient $p = 20$, $n_{visite} = 6$, $n_{obs} = 50$ et $\alpha = 0.02$.

Biomarqueurs	PC-stable	COPC-stable	Biomarqueurs	PC-stable	COPC-stable
BM9v1	0.26	0.27	BM9v3	0.60	0.29
BM11v1	0.35	0.36	BM19v3	0.53	0.22
BM15v1	0.75	0.75	BM4v4	0.43	0.26
BM3v2	0.31	0.29	BM7v4	0.83	0.39
BM5v2	0.71	0.24	BM8v4	0.96	0.54
BM11v2	0.95	0.47	BM9v4	0.68	0.36
BM12v2	0.93	0.82	BM16v4	0.37	0.10
BM17v2	0.63	0.58	BM6v5	0.82	0.22
BM18v2	0.74	0.63	BM15v5	0.73	0.12
BM2v3	0.55	0.34	BM7v6	0.97	0.25
BM3v3	0.77	0.19	BM8v6	0.36	0.05
BM4v3	0.24	0.15	BM9v6	0.87	0.26

TABLE B.8 – Erreur quadratique moyenne des biomarqueurs avec un vrai effet. Les paramètres du scénario étaient $p = 20$, $n_{visite} = 6$, $n_{obs} = 50$ et $\alpha = 0.2$.

Biomarqueurs	PC-stable	COPC-stable	Biomarqueurs	PC-stable	COPC-stable
BM9v1	0.23	0.27	BM9v3	0.55	0.16
BM11v1	0.30	0.36	BM19v3	0.49	0.20
BM15v1	0.71	0.75	BM4v4	0.40	0.11
BM3v2	0.30	0.21	BM7v4	0.78	0.31
BM5v2	0.65	0.19	BM8v4	0.87	0.36
BM11v2	0.84	0.36	BM9v4	0.67	0.31
BM12v2	0.90	0.59	BM16v4	0.35	0.06
BM17v2	0.55	0.34	BM6v5	0.76	0.17
BM18v2	0.67	0.35	BM15v5	0.71	0.11
BM2v3	0.53	0.13	BM7v6	0.93	0.26
BM3v3	0.70	0.13	BM8v6	0.32	0.05
BM4v3	0.23	0.08	BM9v6	0.78	0.15

Annexe C

Description des biomarqueurs de l'étude GOLD

TABLE C.1 – Description des biomarqueurs du modèle 1. Le nombre suivant v fait référence aux nombres de visites.

Labels	Description
BM 1 v1	Interleukin 6
BM 2 v1	Interleukin 8
BM 3 v1	Monocyte chemo attractant protein 1
BM 4 v1	Interferon gamma-induced protein 10
BM 5 v1	Tumour Necrosis Factor α
BM 6 v1-v5	C reactive protein
BM 7 v1-v5	Lactate Dehydrogenase
BM 8 v1-v5	Eosinophils
BM 9 v1-v5	Neutrophils
BM 10 v1-v5	Soluble CD25
BM 11 v1-v5	Soluble CTLA-4
BM 12 v1-v5	CD4+ T cells
BM 13 v1-v5	CD8+ T cells

TABLE C.2 – Description des biomarqueurs du modèle 2. Le nombre suivant *v* fait référence aux nombres de visites.

Labels	Description
BM 1 v1	Interleukin 6
BM 2 v1	Interleukin 8
BM 3 v1	Monocyte chemo attractant protein 1
BM 4 v1	Interferon gamma-induced protein 10
BM 5 v1	Tumour Necrosis Factor α
BM 6 v1-v5	C reactive protein
BM 7 v1-v5	Lactate Dehydrogenase
BM 8 v1-v5	Eosinophils
BM 9 v1-v5	Neutrophils
BM 10 v1-v5	Soluble CD25
BM 11 v1-v5	Soluble CTLA-4
BM 14 v1-v5	% of Foxp3+CD25+ among CD4+ T cells
BM 15 v1-v5	% of conventional CD4+ T cells (Tconv) (FoxP3-)
BM 16 v1-v5	% of CD49d+ β 7+ among CD4+ T cells
BM 17 v1-v5	% of CD49d+ β 7+ among CD4+ T cells
BM 18 v1-v5	% of β 7+CD103+ among CD4+ T cells
BM 19 v1-v5	% of C-C chemokine receptor 6+(CCR6+) among CD4+ T cells
BM 20 v1-v5	% of Cutaneous Lymphocyte-associated antigen+ (CLA+) C-C chemokine receptor 10+ (CCR10+) among CD4+ T cells
BM 21 v1-v4	% of CLA+ among CD4+ T cells
BM 22 v1-v4	% of central memory among CD4+ T cells
BM 23 v1-v5	% of C-X-C chemokine receptor 3+(CXCR3+) CCR6 + among CD4+ T cells
BM 24 v1-v5	% of CXCR3+ chemokine receptor+ among CD4+ T cells
BM 25 v1-v5	% of C-X-C chemokine receptor 5+ (CXCR5+) chemokine receptor+ among CD4+ T cells
BM 26 v1-v5	% of effector memory among CD4+ T cells
BM 27 v1-v5	% of effector among CD4+ T cells
BM 28 v1-v5	% of memory among CD4+ T cells
BM 29 v1-v5	% of naïve among CD4+ T cells
BM 30 v1-v5	% of CD49d+ CD103+ among CD8+ T cells
BM 31 v1-v5	% of CD49d+ β 7+ among CD8+ T cells
BM 32 v1-v5	% of β 7+CD103+ among CD8+ T cells
BM 33 v1-v5	% of CCR10+ among CD8+ T cells
BM 34 v1-v5	% of CCR6+ among CD8+ T cells
BM 35 v1-v5	% of CLA+ CCR10+ among CD8+ T cells
BM 36 v1-v5	% of CLA+ among CD8+ T cells
BM 37 v1-v5	% of central memory among CD8 T cells
BM 38 v1-v5	% of CXCR3+ CCR6+ among CD8+ T cells
BM 39 v1-v5	% of CXCR3+ among CD8+ T cells
BM 40 v1-v5	% of CXCR5+ among CD8+ T cells
BM 41 v1-v5	% of effector memory among CD8+ T cells
BM 42 v1-v5	% of effector among CD8+ T cells
BM 43 v1-v5	% of memory among CD8+ T cells
BM 44 v1-v5	% of naïve among CD8+ T cells
BM 45 v1-v5	% of Inducible CoStimulator (ICOS+) among CD8+ T cells
BM 46 v1-v5	% of Inducible CoStimulator (ICOS+) among CD4+ T cells
BM 47 v1-v5	% of Inducible CoStimulator Ligand (ICOSL+) among CD4+ T cells
BM 48 v1-v5	% of High Inducible CoStimulator Ligand (ICOSL+) among CD4+ T cells
BM 49 v1-v5	% of Inducible CoStimulator Ligand (ICOSL+) among CD8+ T cells
BM 50 v1-v5	% of FoxP3+ among CD4+ T cells

TABLE C.3 – Description des biomarqueurs du modèle 3. Le nombre suivant v fait référence aux nombres de visites.

Labels	Description
BM 1 v1	Interleukin 6
BM 2 v1	Interleukin 8
BM 3 v1	Monocyte chemo attractant protein 1
BM 4 v1	Interferon gamma-induced protein 10
BM 5 v1	Tumour Necrosis Factor α
BM 6 v1-v5	C reactive protein
BM 7 v1-v5	Lactate Dehydrogenase
BM 8 v1-v5	Eosinophils
BM 9 v1-v5	Neutrophils
BM 10 v1-v5	Soluble CD25
BM 11 v1-v5	Soluble CTLA-4
BM 51 v1-v5	% of CD49d+CD103+ among central memory CD4+ T cells
BM 52 v1-v5	% of CD49d+ β 7+ among central memory CD4+ T cells
BM 53 v1-v5	% of β 7+CD103+ among central memory CD4+ T cells
BM 54 v1-v5	% of CD49d+CD103+ among effector memory CD4+ T cells
BM 55 v1-v5	% of CD49d+ β 7+ among effector memory CD4+ T cells
BM 56 v1-v5	% of β 7+CD103+ among effector memory CD4+ T cells
BM 57 v1-v5	% of CD49d+CD103+ among effector CD4+ T cells
BM 58 v1-v5	% of CD49d+ β 7+ among effector CD4+ T cells
BM 59 v1-v5	% of β 7+CD103+ among effector CD4+ T cells
BM 60 v1-v5	% of CCR10+ among effector CD4+ T cells
BM 61 v1-v5	% of CCR 6+ among effector CD4+ T cells
BM 62 v1-v5	% of CLA+CCR10 + among effector CD4+ T cells
BM 63 v1-v5	% of CLA+ among effector CD4+ T cells
BM 64 v1-v5	% of CXCR3+ CCR6+ among effector CD4+ T cells
BM 65 v1-v5	% of CXCR3+ among effector CD4+ T cells
BM 66 v1-v5	% of CXCR5+ among effector CD4+ T cells
BM 67 v1-v5	% of CD49+b7+ among memory CD4+ T cells
BM 68 v1-v5	% of β 7+CD103+ among memory CD4+ T cells
BM 69 v1-v5	% of CCR10+ among memory CD4+ T cells
BM 70 v1-v5	% of CCR6+ among memory CD4+ T cells
BM 71 v1-v5	% of CLA+ CCR10+ among memory CD4+ T cells
BM 72 v1-v5	% of CLA+ among memory CD4+ T cells
BM 73 v1-v5	% of CXCR3+ CCR6+ among memory CD4+ T cells
BM 74 v1-v5	% of CXCR3+ among memory CD4+ T cells
BM 75 v1-v5	% of CXCR5+ among memory CD4+ T cells
BM 76 v1-v5	% of CD49d+CD103+ among naïve CD4+ T cells
BM 77 v1-v5	% of CD49d+ β 7+ among naïve CD4+ T cells
BM 78 v1-v5	% of β 7+CD103+ among naïve CD4+ T cells
BM 79 v1-v5	% of CD49d+CD103+ among central memory CD8+ T cells
BM 80 v1-v5	% of CD49d+ β 7+ among central memory CD8+ T cells
BM 81 v1-v5	% of β 7+CD103+ among central memory CD8+ T cells
BM 82 v1-v5	% of CD49d+CD103+ among effector memory CD8+ T cells
BM 83 v1-v5	% of CD49d+ β 7+ among effector memory CD8+ T cells
BM 84 v1-v5	% of β 7+CD103+ among effector memory CD8+ T cells
BM 85 v1-v5	% of CD49d+CD103+ among effector CD8+ T cells
BM 86 v1-v5	% of CD49d+ β 7+ among effector CD8+ T cells
BM 87 v1-v5	% of β 7+CD103+ among effector CD8+ T cells
BM 88 v1-v5	% of CCR10+ among effector CD8+ T cells
BM 89 v1-v5	% of CCR6+among effector CD8+ T cells
BM 90 v1-v5	% of CLA+ CCR10+ among effector CD8+ T cells
BM 91 v1-v5	% of CLA+ among effector CD8+ T cells
BM 92 v1-v5	% of CXCR3+ CCR6+ among effector CD8+ T cells
BM 93 v1-v5	% of CXCR3+ among effector CD8+ T cells
BM 94 v1-v5	% of CXCR5+among effector CD8+ T cells
BM 95 v1-v5	% of CCR10+ among memory CD8+ T cells
BM 96 v1-v5	% of CCR6+ among memory CD8+ T cells
BM 97 v1-v5	% of CLA+ CCR10+ among memory CD8+ T cells
BM 98 v1-v5	% of CLA+ among memory CD8+ T cells
BM 99 v1-v5	% of CXCR3+ CCR6+ among memory CD8+ T cells
BM 100 v1-v5	% of CXCR3+ among memory CD8+ T cells
BM 101 v1-v5	% of CXCR5+ among memory CD8+ T cells
BM 102 v1-v5	% of CD49d+CD103+ among naïve CD8+ T cells
BM 103 v1-v5	% of CD49d+ β 7+ among naïve CD8+ T cells
BM 104 v1-v5	% of β 7+CD103+ among naïve CD8+ T cells
BM 105 v1-v5	% of ICOS+ cells among Tconv cells
BM 106 v1-v5	% of ICOSL+ cells among Tconv cells
BM 107 v1-v5	% of ICOSL+ cells among Treg cells
BM 108 v1-v5	% of ICOS+ cells among Treg cells

Annexe D

Données manquantes et modèles graphiques

Mécanismes de Rubin

Les mécanismes de survenue des données manquantes décrits par Rubin permettent d'identifier comment les données observées et les données manquantes sont liées (Rubin, 1976; Little and Rubin, 2002). Si cette classification est très largement employée en statistique, les indépendances conditionnelles sous-jacentes à la taxonomie de Rubin ne sont toujours pas bien comprises. Avant de présenter les graphes identifiant les mécanismes de Rubin, leur définition a été passée en revue.

Soient le jeu de données complet D de taille $n \times p$ où n est le nombre d'observations et p le nombre de variables, D_{obs} la partie observée et D_{mis} la partie manquante du jeu de données tel que $D = (D_{obs}, D_{mis})$. On définit également la matrice indicatrice de données manquantes M de taille $n \times p$. Le mécanisme de survenue des données manquantes est caractérisé par la distribution conditionnelle de M sachant D , $P(M|D, \phi)$, où ϕ décrit les paramètres inconnus.

MCAR

Missing completely at random (MCAR) correspond à l'hypothèse la plus forte sur la survenue des données manquantes parmi les propositions de Rubin. Le mécanisme de survenue des données manquantes M y est indépendant des données (qu'elles soient observées ou manquantes) :

$$P(M|D, \phi) = P(M|D_{obs}, D_{mis}, \phi) = P(M|\phi). \quad (D.1)$$

Remarque. Cette hypothèse ne signifie pas que le mécanisme est aléatoire, mais qu'il est indépendant des valeurs du jeu de données.

Dans un contexte réel, un tel mécanisme pourrait être décrit par la perte de données suite à un accident tel que perte d'échantillons, destruction de matériel. MCAR reste un mécanisme rare en recherche appliquée et n'est que très peu souvent vérifié. Quand l'hypothèse est vérifiée, les données manquantes peuvent être imputées simplement par la moyenne ou bien retirées de l'analyse par *listwise deletion* (Enders, 2010).

MAR

Missing at random (MAR) est une hypothèse moins forte que MCAR. Le mécanisme de survenue des données manquantes y dépend uniquement des valeurs observées de D_{obs} et non de la composante manquante D_{mis} :

$$P(M|D, \phi) = P(M|D_{obs}, D_{mis}, \phi) = P(M|D_{obs}, \phi). \quad (D.2)$$

Un exemple de MAR est l'absence de mesure d'un biomarqueur en raison du niveau d'expression faible d'un autre biomarqueur. Si la condition MAR est valide, les méthodes telles que MI ou FIML permettent d'imputer sans biais dans le cas de MAR (Allison, 2001). Tout comme MCAR, MAR ne peut pas être vérifié empiriquement.

MNAR

Le mécanisme missing not at random (MNAR) décrit la situation de survenue de données manquantes dépendantes des valeurs manquantes D_{mis} ou variables non-observées :

$$P(M|D_{obs}, D_{mis}, \phi) \neq P(M|D_{obs}, \phi). \quad (D.3)$$

Un exemple classique du mécanisme MNAR est la situation dans laquelle les patients manquent les visites (durant lesquelles les mesures sont faites) en raison d'un état de santé aggravé. Dans ce cas, la cause est directement liée à la variable avec données manquantes et

sont donc dépendants comme dans l'équation D.3. Dans ce contexte, il est difficile de réaliser des imputations sans biais (Mohan et al., 2013)

Missingness graphes et mécanismes de Rubin

Comme décrit précédemment, la méthode d'imputation des données manquantes dépend des mécanismes de leur survenue. Pour identifier le mécanisme, Thoemmes et Mohan (Thoemmes and Mohan, 2015; Mohan et al., 2013) ont proposé d'utiliser les graphes pour représenter les relations entre les données observées et données manquantes pour déterminer plus facilement les indépendances sous-jacentes aux données et ainsi décider plus aisément quelles méthodes d'imputation utiliser. Mohan (Mohan et al., 2013)) définit un *missingness graph* (ou *m-graph*) comme un graphe $G = (\mathbf{V}, \mathbf{E})$, où $\mathbf{V} = V \cup U \cup V^* \cup \mathbf{R}$. V est l'ensemble des noeuds du graphe qui correspond à une variable du jeu de données. U est l'ensemble des noeuds non observés (variables latentes). V^* est un ensemble de variables proxy et \mathbf{R} l'ensemble des mécanismes causaux responsables des données manquantes. \mathbf{E} est l'ensemble des arêtes du graphe G . V est divisé en deux sous-ensembles V_{obs} et V_{mis} qui sont respectivement l'ensemble des variables totalement observées et l'ensemble des variables qui ont au moins une donnée manquante. Deux autres variables R_{v_i} et V_i^* sont associées à chaque variable partiellement observée $V_{mis,i}$, où V_i^* est la variable proxy qui est vraiment observée et R_{v_i} qui représente l'indicateur du mécanisme causal responsable de l'absence de V_i^* :

$$v_i^* = f(r_{v_i}, v_i) = \begin{cases} v_i & \text{si } r_{v_i} = 0 \\ mis & \text{si } r_{v_i} = 1. \end{cases} \quad (\text{D.4})$$

Cette représentation graphique permet de représenter les relations causales qui existent entre les variables ainsi que le processus sous-jacent des données qui induit les données manquantes en utilisant la d-séparation. Nous vous proposons dans la suite de représenter les trois mécanismes de Rubin à l'aide des m-graphs.

MCAR

L'égalité (D.1) décrite par Rubin peut s'exprimer sous la forme d'indépendances conditionnelles,

$$\mathbf{R} \perp\!\!\!\perp (V_{obs}, V_{mis}). \quad (\text{D.5})$$

Si l'on regarde la figure D.1, nous présentons un simple modèle MCAR dans lequel la variable auxiliaire A a un effet sur X . Dans cet exemple, A est complètement observée et X^+ est partiellement observée. Nous utiliserons l'indice $+$ pour représenter les variables partiellement observées. X^* représente le proxy de X^+ et est fonction de X^+ et R_x . R_x détermine si X^+ est manquant. Quand R_x prend la valeur 0, $X^* = X^+$, et quand R_x prend la valeur 1, X^* est manquant.

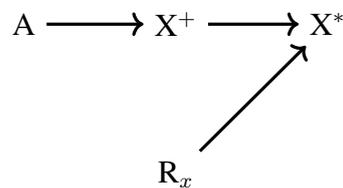


FIGURE D.1 – Un m-graphe présentant la condition MCAR.

Sur la figure D.1, aucune flèche ne pointe sur R_x : signifiant que R_x est indépendant des variables observées et manquantes, le mécanisme est MCAR. En effet, en utilisant les règles de *d-séparation*, le seul chemin existant entre R_x et X^+ est bloqué par le collider X^* .

MAR

Pour illustrer la condition MAR sous la forme d'indépendance conditionnelle, on peut se référer à l'égalité (D.2) :

$$\mathbf{R} \perp\!\!\!\perp V_{mis} | V_{obs}. \quad (\text{D.6})$$

La figure D.2 présente un m-graphe qui encode un modèle simple de MAR. On observe que X^+ et R_x sont connectés via le chemin ouvert $X^+ \leftarrow A \rightarrow R_x$. Cependant si l'on utilise les règles de la *d-séparation* et que l'on conditionne sur A , le chemin est bloqué et X^+ et R_x sont alors indépendants conditionnellement à A : $R_x \perp\!\!\!\perp X^+ | A$, comme défini par Rubin dans l'égalité (D.2).

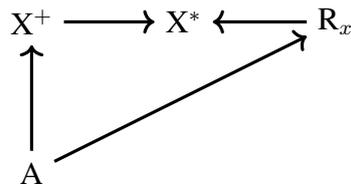


FIGURE D.2 – Un m-graphe présentant la condition MAR.

Remarque. Si on veut utiliser une méthode d'imputation multiple pour imputer les valeurs manquantes, les variables à utiliser comme prédicteurs sont celles sur lesquelles il faut conditionner dans le m-graphe pour bloquer le chemin entre R_i et $V_{mis,i}$.

MNAR

Enfin, le mécanisme MNAR, présent quand ni MCAR ni MAR ne peuvent être identifiés ; peut s'illustrer alors sous la forme d'indépendances conditionnelles à partir de l'égalité (D.3) :

$$\mathbf{R} \perp\!\!\!\perp V. \quad (\text{D.7})$$

La figure D.3 présente des m-graphes qui encodent différents modèles de MNAR. La figure D.3a présente un modèle simple dans lequel la variable avec les données manquantes est liée directement à la cause. La figure D.3b présente un exemple où la variable sur laquelle il faut ajuster pour bloquer le chemin entre X^+ et R_x a également des données manquantes, et de ce fait la condition MAR ne tient plus. Dans la figure D.3(c), MNAR correspond à une situation où la variable manquante est liée à sa cause par le biais d'une variable non mesurée U.

M-graphes et données répétées multidimensionnelles

Comme présenté dans la section ci-dessus, les m-graphes permettent d'illustrer les mécanismes de survenue des données manquantes et ainsi d'identifier les variables qui vont permettre l'imputation des données manquantes. Dans cette section, nous présenterons l'application des m-graphes aux données de la thèse, qui se trouvent être des données multidimensionnelles répétées. Nous allons illustrer de manière générale la façon dont a été géré les données manquantes.

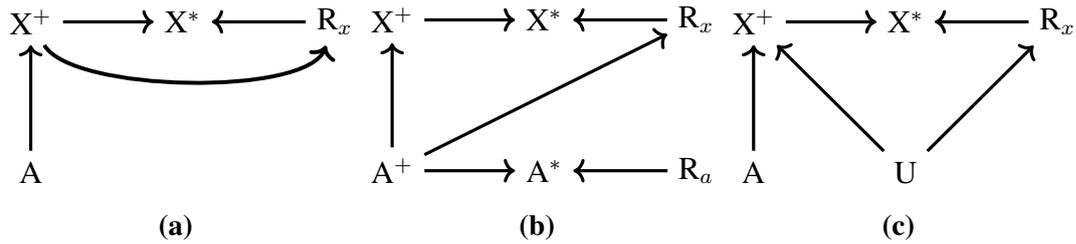


FIGURE D.3 – Des modèles MNAR représentés par (a) quand la variable sur laquelle il faut ajuster a également des données manquantes, ou quand une variable non-observée est liée à la variable et sa cause. (b) présente un exemple où la variable sur laquelle il faut ajuster pour bloquer le chemin entre X^+ et R_x a également des données manquantes, et de ce fait la condition MAR ne tient plus. Dans la figure D.3(c), MNAR correspond à une situation où la variable manquante est liée à sa cause par le biais d’une variable non mesurée U.

MCAR

La figure D.4 présente un cas des données dans lequel les données étaient manquantes dues à une perte des échantillons. Ce cas est rare et intervient sur des patients au hasard. On peut voir qu’il n’y a aucun chemin qui lie $X_{i,t=1}^+$ à $R_{x_i,t=1}$ et donc que $R_{x_i,t=1} \perp\!\!\!\perp (X_{i,t=0}, X_{i,t=1}, X_{j,t=0}, X_{j,t=1})$ et que la distribution jointe $P(X_{i,t=0}, X_{i,t=1}, X_{j,t=0}, X_{j,t=1})$ peut être imputée par imputation simple.

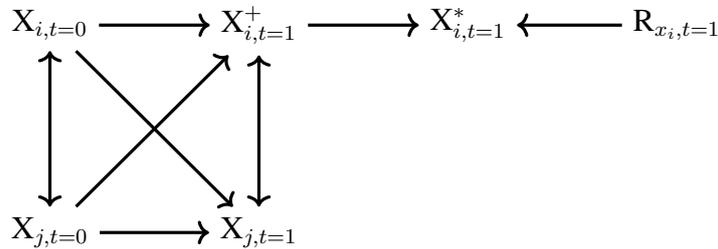


FIGURE D.4 – m-graphe représentant le cas MCAR dans le contexte de données multidimensionnelles répétées.

MAR

Dans notre application, le mécanisme MAR est souvent le plus réaliste. La figure D.5 illustre la situation la plus simple trouvée dans notre jeu de données, dans laquelle la variable manquante était due à une autre variable totalement observée. Cela peut arriver quand un biomarqueur ne n’exprime pas assez pour le doser en raison du niveau d’expression faible d’un autre biomarqueur. On voit que $X_{i,t=1}^+$ est d-connecté de sa cause $R_{x_i,t=1}$ par trois chemins : $X_{i,t=1}^+ \rightarrow X_{i,t=0} \rightarrow R_{x_i,t=1}$, $X_{i,t=1}^+ \rightarrow X_{j,t=0} \rightarrow R_{x_i,t=1}$ et $X_{i,t=1}^+ \rightarrow X_{j,t=1} \rightarrow R_{x_i,t=1}$.

Pour d-séparer $X_{i,t=1}^+$ de sa cause $R_{x_i,t=1}$, il faut donc ajuster sur $X_{i,t=0}$, $X_{j,t=0}$ et $X_{j,t=1}$. On obtient ainsi l'égalité suivante $R_{x_i,t=1} \perp\!\!\!\perp X_{i,t=1}^+ | (X_{i,t=0}, X_{j,t=0}, X_{j,t=1})$ qui respecte bien l'égalité pour la condition de MAR.

Ainsi la distribution jointe $P(X_{i,t=1}, X_{i,t=0}, X_{j,t=0}, X_{j,t=1})$ peut être imputée en utilisant des méthodes d'imputations multiples en utilisant comme modèle de prédiction $X_{i,t=1} \sim X_{i,t=0} + X_{j,t=0} + X_{j,t=1}$.

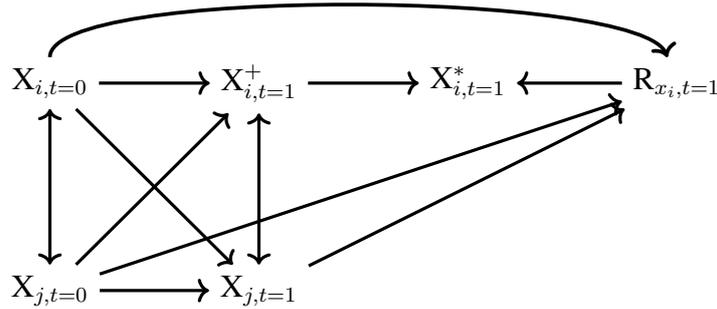


FIGURE D.5 – m-graphe représentant le cas MAR dans le contexte de données multidimensionnelles répétées.

MNAR

Une petite partie de nos données est MNAR : les données manquantes correspondant aux visites non effectuées. La figure D.6 illustre ce schéma, et comme dans le cas précédent si l'on s'intéresse à la variable $X_{i,t=1}^+$, on voit qu'elle est d-connectée à sa cause $R_{x_i,t=1}$ par trois chemins : $X_{i,t=1}^+ \rightarrow X_{i,t=0} \rightarrow R_{x_i,t=1}$, $X_{i,t=1}^+ \rightarrow X_{j,t=0} \rightarrow R_{x_i,t=1}$ et $X_{i,t=1}^+ \rightarrow X_{j,t=1}^+ \rightarrow R_{x_i,t=1}$. Pour d-séparer $X_{i,t=1}^+$ de sa cause $R_{x_i,t=1}$, il faudrait ajuster sur $X_{i,t=0}$, $X_{j,t=0}$ et $X_{j,t=1}^+$ cependant la variable $X_{j,t=1}^+$ n'est pas complètement observée et donc l'égalité MAR ne tient plus. La distribution jointe $P(X_{i,t=1}, X_{i,t=0}, X_{j,t=0}, X_{j,t=1})$ ne pourra pas être imputée sans biais même en utilisant le modèle $X_{i,t=1} \sim X_{i,t=0} + X_{j,t=0} + X_{j,t=1}^+$.

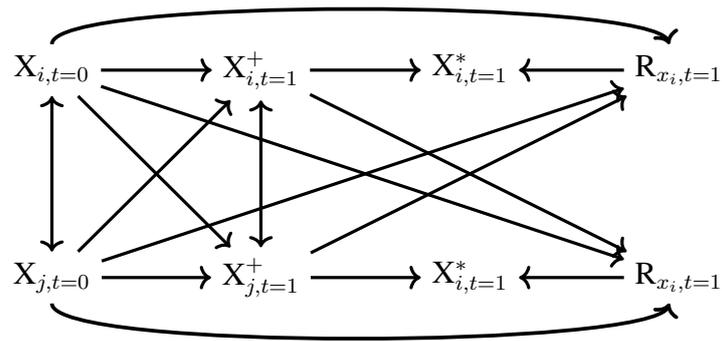


FIGURE D.6 – m-graphe représentant le cas MNAR dans le contexte de données multidimensionnelles répétées.

Conclusion

Dans cette section, nous avons étendu et appliqué le concept des *missingness graphs* à des données multidimensionnelles répétées. Nous avons abordé comment les données manquantes avaient été prises en compte dans le jeu de données d'application et quelles avaient été les méthodes pour les imputer.

Annexe E

Estimation de l'effet médian des biomarqueurs

TABLE E.1 – Biomarqueurs avec un PCER $\leq 0.5\%$ dans le modèle 2. Le nombre suivant v fait référence au numéro de visite.

Rang	Décès			Progression			Toxicité		
	Biomarker	Median effect	PCER	Biomarker	Median effect	PCER	Biomarker	Median effect	PCER
1	BM16v2	0.81	0.0035	BM8v1	0.77	0.0031	BM7v4	0.79	0.0028
2	BM5v1	0.81	0.0035	BM44v4	0.72	0.0036	BM8v4	0.76	0.0034
3	BM42v3	0.80	0.0037	BM26v2	0.71	0.0041	BM16v3	0.75	0.0036
4	BM48v1	0.86	0.0037	BM30v3	0.71	0.0041	BM26v4	0.75	0.0036
5	BM42v2	0.80	0.0038	BM44v3	0.68	0.0042	BM7v3	0.76	0.0037
6	BM14v4	0.79	0.0039	BM45v1	0.70	0.0047	BM9v4	0.72	0.0039
7	BM30v4	0.80	0.0039	BM39v4	0.66	0.0049	BM39v3	0.72	0.0039
8	BM11v4	0.83	0.0040	BM40v4	0.66	0.0049	BM32v3	0.71	0.0042
9	BM11v1	0.76	0.0042	BM14v2	0.66	0.0050	BM30v1	0.67	0.0045
10	BM9v4	0.81	0.0043				BM45v1	0.71	0.0046
11	BM17v1	0.77	0.0043				BM18v3	0.71	0.0048
12	BM11v2	0.78	0.0045						
13	BM30v1	0.76	0.0046						
14	BM31v3	0.75	0.0047						
15	BM48v3	0.78	0.0048						
16	BM25v2	0.77	0.0049						
17	BM10v4	0.77	0.0050						

TABLE E.2 – Biomarqueurs avec un PCER $\leq 0.5\%$ dans le modèle 3. Le nombre suivant v fait référence au numéro de visite.

Rang	Décès			Progression			Toxicité		
	Biomarker	Median effect	PCER	Biomarker	Median effect	PCER	Biomarker	Median effect	PCER
1	BM60v3	0.87	0.0015	BM78v4	0.74	0.0024	BM96v4	0.86	0.0013
2	BM87v1	0.83	0.0021	BM58v2	0.74	0.0025	BM87v1	0.81	0.0018
3	BM96v4	0.84	0.0021	BM108v4	0.72	0.0025	BM8v4	0.80	0.0019
4	BM105v4	0.83	0.0022	BM105v4	0.73	0.0026	BM9v4	0.72	0.0026
5	BM58v2	0.81	0.0025	BM8v1	0.72	0.0028	BM7v4	0.76	0.0029
6	BM58v4	0.80	0.0026	BM108v3	0.68	0.0031	BM57v3	0.75	0.0029
7	BM11v4	0.81	0.0026	BM86v4	0.63	0.0031	BM88v3	0.69	0.0032
8	BM76v3	0.80	0.0027	BM80v1	0.71	0.0031	BM59v1	0.76	0.0032
9	BM108v4	0.80	0.0027	BM59v4	0.71	0.0032	BM62v3	0.72	0.0033
10	BM11v1	0.78	0.0027	BM89v3	0.67	0.0032	BM93v3	0.72	0.0034
11	BM9v4	0.80	0.0028	BM65v4	0.69	0.0032	BM65v3	0.69	0.0034
12	BM68v4	0.77	0.0028	BM66v4	0.68	0.0032	BM89v3	0.72	0.0034
13	BM98v4	0.78	0.0028	BM56v3	0.68	0.0033	BM7v3	0.72	0.0036
14	BM52v1	0.78	0.0028	BM86v3	0.68	0.0033	BM63v1	0.67	0.0037
15	BM87v2	0.81	0.0028	BM63v1	0.68	0.0034	BM69v3	0.65	0.0038
16	BM63v4	0.77	0.0029	BM67v3	0.69	0.0035	BM11v2	0.68	0.0040
17	BM74v4	0.77	0.0029	BM70v3	0.68	0.0036	BM104v3	0.62	0.0040
18	BM11v2	0.78	0.0030	BM83v3	0.65	0.0039	BM6v2	0.67	0.0041
19	BM59v1	0.76	0.0031	BM9v2	0.63	0.0039	BM80v3	0.69	0.0043
20	BM63v3	0.77	0.0032	BM56v4	0.65	0.0041	BM103v3	0.66	0.0043
21	BM65v3	0.75	0.0033	BM96v2	0.62	0.0043	BM10v2	0.64	0.0043
22	BM100v3	0.76	0.0033	BM61v3	0.63	0.0044	BM98v2	0.65	0.0046
23	BM10v4	0.77	0.0033	BM60v4	0.63	0.0045	BM96v3	0.69	0.0046
24	BM101v3	0.75	0.0034	BM98v1	0.61	0.0046	BM83v3	0.65	0.0046
25	BM87v3	0.69	0.0036	BM101v3	0.65	0.0046	BM75v3	0.45	0.0047
26	BM105v2	0.71	0.0037	BM56v2	0.64	0.0047	BM91v2	0.60	0.0047
27	BM5v1	0.76	0.0037	BM98v2	0.61	0.0047	BM72v3	0.62	0.0048
28	BM106v4	0.75	0.0038	BM10v3	0.61	0.0047	BM90v3	0.60	0.0049
29	BM6v3	0.70	0.0039	BM55v4	0.59	0.0048	BM56v2	0.65	0.0049
30	BM57v3	0.69	0.0039	BM93v4	0.62	0.0050	BM9v3	0.64	0.0050
31	BM54v4	0.71	0.0040	BM100v4	0.65	0.0050			
32	BM7v2	0.72	0.0040	BM85v2	0.61	0.0050			
33	BM79v3	0.71	0.0040						
34	BM8v2	0.63	0.0043						
35	BM70v3	0.69	0.0045						
36	BM61v2	0.74	0.0047						
37	BM65v4	0.65	0.0048						
38	BM78v4	0.75	0.0050						
39	BM63v1	0.71	0.0050						

Annexe F

Distance de Hamming

TABLE F.1 – Moyennes des distances de Hamming standardisées en fonction des différents algorithmes à partir de 500 DAG aléatoires de 20 noeuds et $\alpha = 0.01$. Les valeurs en gras et soulignées sont les les distances de Hamming inférieures à COPC et DYnCOPC respectivement.

T	Opinions d'experts (%)	Niveau	COPC (et)	DynCOPC (et)	$COPC_{expert}$ (et)	$DynCOPC_{expert}$ (et)
4	5%	<i>mauvais</i>	26(3)	22(3)	36 (4)	27(3)
		<i>parfait</i>			<u>24(4)</u>	<u>21(3)</u>
	40%	<i>mauvais</i>			105(5)	58(4)
		<i>parfait</i>			<u>15(2)</u>	<u>15(2)</u>
8	5%	<i>mauvais</i>	35(4)	31(3)	46(4)	36(3)
		<i>parfait</i>			<u>33(3)</u>	<u>29(3)</u>
	40%	<i>mauvais</i>			125(5)	72(5)
		<i>parfait</i>			<u>21(5)</u>	<u>20(4)</u>

Annexe G

**Article publié dans BMC Medical
Research Methodology**

RESEARCH ARTICLE

Open Access



Estimating causal effects of time-dependent exposures on a binary endpoint in a high-dimensional setting

Vahé Asvatourian^{1,2*}, Clélia Coutzac^{3,4}, Nathalie Chaput^{3,5}, Caroline Robert^{4,6}, Stefan Michiels^{1,2} and Emilie Lanoy^{1,2}

Abstract

Background: Recently, the intervention calculus when the DAG is absent (IDA) method was developed to estimate lower bounds of causal effects from observational high-dimensional data. Originally it was introduced to assess the effect of baseline biomarkers which do not vary over time. However, in many clinical settings, measurements of biomarkers are repeated at fixed time points during treatment and, therefore, this method needs to be extended. The purpose of this paper is to extend the first step of the IDA, the Peter Clarks (PC)-algorithm, to a time-dependent exposure in the context of a binary outcome.

Methods: We generalised the so-called “PC-algorithm” to take into account the chronological order of repeated measurements of the exposure and proposed to apply the IDA with our new version, the chronologically ordered PC-algorithm (COPC-algorithm). The extension includes Firth’s correction. A simulation study has been performed before applying the method for estimating causal effects of time-dependent immunological biomarkers on toxicity, death and progression in patients with metastatic melanoma.

Results: The simulation study showed that the completed partially directed acyclic graphs (CPDAGs) obtained using COPC-algorithm were structurally closer to the true CPDAG than CPDAGs obtained using PC-algorithm. Also, causal effects were more accurate when they were estimated based on CPDAGs obtained using COPC-algorithm. Moreover, CPDAGs obtained by COPC-algorithm allowed removing non-chronological arrows with a variable measured at a time t pointing to a variable measured at a time t' where $t' < t$. Bidirected edges were less present in CPDAGs obtained with the COPC-algorithm, supporting the fact that there was less variability in causal effects estimated from these CPDAGs. In the example, a threshold of the per-comparison error rate of 0.5% led to the selection of an interpretable set of biomarkers.

Conclusions: The COPC-algorithm provided CPDAGs that keep the chronological structure present in the data and thus allowed to estimate lower bounds of the causal effect of time-dependent immunological biomarkers on early toxicity, premature death and progression.

Keywords: Repeated measures, Immunotherapy, PC-algorithm, IDA, High dimensional setting, Causal inference, Observational data

* Correspondence: vahe.asvatourian@gustaveroussy.fr

Part of this work has been presented at the 37th International Society Clinical Biostatistics conference in Birmingham, 21st-25th August 2016

¹Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, UVSQ, CESP, INSERM, Villejuif, France

²Service de Biostatistique et d'Epidémiologie, Gustave-Roussy, Villejuif, France

Full list of author information is available at the end of the article



Background

The Intervention calculus when the directed acyclic graph (DAG) is absent (IDA) method was recently developed to estimate lower bound of total causal effects from observational data in high-dimensional settings [1]. It was originally introduced to evaluate the effect of time-fixed exposure (gene expression). This method is a combination of Peter Clarks (PC)-algorithm [2] and Pearl's do calculus [3]. The PC-algorithm is a constraint-based method for causal structure learning, meaning that it learns the causal structure based on the conditional dependencies of the observational distribution. The output of the PC-algorithm results in a CPDAG (completed partially DAG) that encodes conditional dependencies of the data in a class of DAGs (Directed acyclic graphs) called *Markov Equivalent*. Then, based on the DAGs in the *Markov Equivalence Class*, causal effects are estimated using Pearl's do calculus (see section Causal effect estimation in high dimensional settings). However, in many clinical settings, time-dependent biomarker values under treatment or changes in biomarkers from baseline are of interest. If the true DAG was known, the commonly used marginal structural model (MSM) approach could be used to estimate causal effects in the case of time-dependent covariates and outcome [4, 5]. In our setting, the true DAG being unknown, causal effects could not be identified using MSM.

In the 2010s, new anti-cancer treatments targeting immune checkpoints were introduced: the wave of these immunotherapies began with the anti CTLA-4 treatment which showed a survival benefit in patients with metastatic melanoma [6, 7]. More recently, promising results in lung and kidney cancers have also been obtained [8]. Nevertheless, only a subgroup of patients seem to benefit from this treatment: about 20% of patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab were long-term survivors (3 years) [9]. Moreover, immune-related toxicity such as colitis occurs in 8 to 22% of treated patients [10]. The goal of immunotherapy is to amplify the immune system response against cancer cells. Thus, one can observe the evolution of the treatment by looking at the immune system. Predictive and/or prognostic markers are ideally validated through clinical trials including randomized studies, which are the gold standard [11, 12]. Before being evaluated in randomized trial, candidate immunological biomarkers can be identified from high-dimensional data, collected in an observational or non-randomized setting.

Our objective was to develop methods to identify the causal effects of time-dependent exposures on a binary endpoint in a high-dimensional setting, with an application of time-dependent immunological biomarkers in a non-randomized prospective study in oncology. However, the PC-algorithm has never been applied on data measured repeatedly at a fixed time points, and the chronological

order among data is not respected when using PC-algorithm. The first step was then to find the true CPDAG by extending the PC-algorithm to chronologically ordered measures and then to estimate robust causal effects based on the CPDAG estimated using our version of the PC-algorithm. To ensure the accuracy and the efficiency of our method, we made a simulation study where we compared the CPDAGs' structure obtained using PC-algorithm and our method. Then we compared the estimation of true causal effects calculated based on CPDAGs obtained from both methods. Due to collinearity among time-dependent biomarkers, we added for the first time the Firth's correction while estimating causal effects to avoid instability of the maximum likelihood estimates. After the simulation study, we applied both PC-algorithm and our method to real dataset of time-dependent immunological biomarkers.

Methods

Graph definitions and notations

Let $G(N, E)$ be a graph consisting of nodes N and edges E . Nodes represent random variables $N = \{X_1, \dots, X_p\}$ and edges represent the links between them. An edge can be either directed $X_i \rightarrow X_j$ (in this case, X_i is a parent of X_j and X_j is a descendant of X_i) or undirected $X_i - X_j$. A graph with only undirected edges is said to be an undirected graph whereas a directed graph is made of only directed edges. A partially directed graph contains both directed and undirected edges.

Two nodes are said to be adjacent if they are connected by an edge (either directed or undirected). A path is a sequence of nodes in which all pairs are adjacent. A path can be either *open* or *closed*. A path is open when there is no collision between two arrows pointing to the same node on the path (i.e. the path from X_i to X_m in (1) is open).

$$X_i \rightarrow X_j \rightarrow X_k \rightarrow X_m \leftarrow X_l \quad (1)$$

A path is closed when there is a collision between two arrows which point to the same node of the path, this variable is a collider (i.e. the path from X_i to X_l in (1) is closed). We denote X_k as a descendent of X_i (and X_i an ancestor of X_k) if there is a path that starts from X_i and ends to X_k by following the direction of the arrows (1). We also denote $pa(X_i, G)$ as the parents of X_i in G by the set of variables pointing to X_i . A graph is called acyclic when no path starts and ends at the same node. A graph which is acyclic and has directed edges is called a directed acyclic graph (DAG). A DAG is complete or statistical when all pairs of nodes are adjacent, whereas a DAG is causal when all common causes of any variable are on the graph, i.e. any parent is a cause of its descendants. Therefore, a causal DAG is informative whereas a

complete DAG is non-informative because a lack of arrow means an absence of a direct causal effect.

A graph encodes (conditional) independence relationships through the concept of *d-separation* [13]. If two nodes are d-separated by a set of nodes, then the variables corresponding to the nodes are conditionally independent given this set of variables. The set of these given variables is then called separation set S . Multiple DAGs can be compatible with a same set of underlying conditional independences. Let a skeleton be the graph obtained by removing all arrowheads from the DAG and the *v-structures* a subgraph of 3 nodes filling two conditions: 1) both arrows are not pointed on X_j (X_j is not a *collider*) and 2) where X_i and X_k are not adjacent.

The DAGs $X_i \rightarrow X_j \rightarrow X_k$, $X_i \leftarrow X_j \leftarrow X_k$ and $X_i \leftarrow X_j \rightarrow X_k$ in which the two conditions hold, belong to the same *Markov equivalence class* and are called *Markov equivalent*. A whole equivalence class can be summarised in a graph that has the same skeleton and includes the directed arrows of all DAGs in the equivalence class. Edges which are directed differently across the DAGs in the equivalence class are represented with bidirected arrows (or simply edges). This graph with both undirected and directed edges is called a *Completed Partially DAG* (CPDAG).

Causal effect estimation in high dimensional settings

IDA

When the relationships between variables are not oriented, the DAG cannot be identified. With many variables in a high-dimensional setting, it is not possible to determine which nodes are ancestors and which are descendants. The only possible initial graph that can be drawn based on high-dimensional data is a complete undirected graph which is non-informative (Fig. 1). The intervention calculus when the DAG is absent (IDA) method has been introduced to determine the CPDAG from the observational data and to estimate lower bounds of the absolute values of the total causal effects in the case where all variables (including outcome) are continuous [1]; and has been extended to the case where all variables are binary [14]. The first objective of the IDA is to estimate the CPDAG and its Markov equivalence class that contain the true causal DAG from the observational data by using a causal learning algorithm such as the PC-algorithm [2]. Then the intervention calculus [3, 15] is used on the m DAGs _{j} of the Markov equivalence class $j = 1, \dots, m$, to estimate the $p \times m$ matrix Θ of causal effects θ_{ij} of each covariate X_i ($i = 1, \dots, p$) on Y .

However, estimating the true causal effect is impossible when a unique DAG is not identifiable. To determine whether or not a covariate has a potential causal effect, the minimum absolute causal effect of a covariate is defined as $\widehat{\beta}_i = \min_j (|\widehat{\theta}_{ij}|)$. Then a ranking of covariates'

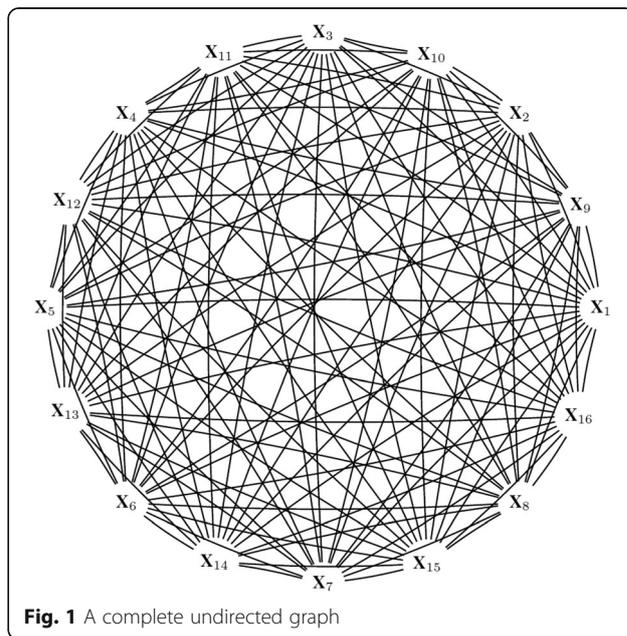


Fig. 1 A complete undirected graph

causal effects is made based on these lower bounds, where $\widehat{\beta}_{i_1}$ is the lower bound of the covariate i with the rank 1:

$$\widehat{\beta}_{i_1} \geq \widehat{\beta}_{i_2} \geq \dots \geq \widehat{\beta}_{i_p}. \tag{2}$$

Determining all the DAGs that are present in the Markov equivalence class can be highly computationally intensive in a high-dimensional setting. Nevertheless, rather than computing all the DAGs, it is still possible to determine the set of parents used for adjusting by extracting them from the CPDAG. The local algorithm used by Maathuis et al. [1] checks if the parents are locally valid (if they create or not a new collider) in the CPDAG and all causal estimates for a single covariate X_i on Y are in the multiset $\Theta_i = \{\theta_{ij} \mid j \in \{1, \dots, m\} \text{ and } i \in \{1, \dots, p\}\}$. Contrary to a set, in a multiset the replication of an element matters. For instance, the multisets $\{a, a, b\}$ and $\{a, b\}$ are not equal while the sets $\{a, a, b\}$ and $\{a, b\}$ are. The multiset allows the multiplicity of an element.

Finally, the assumptions made in the IDA are:

- (A1) There are no hidden variables.
- (A2) The joint distribution of covariates X_{i_1}, \dots, X_{i_p} is normal and faithful to the true (unknown) DAG.
- (A3) Covariates X_{i_1}, \dots, X_{i_p} have equal variance.

The IDA method developed by Maathuis et al. is implemented in the R-package pcalg [16].

PC-algorithm

The PC-algorithm is a constraint based method for causal structure learning [2, 17], meaning that it learns the causal structure based on the conditional dependencies between

variables. A sketch of the PC-algorithm is given in algorithm 1.

Algorithm 1 The PC-algorithm

Input: Conditional independence information between the variables with \mathbf{O} the set of ordered variables, significance parameter α .

1: Determine the *skeleton*

2: Determine the *v-structures*

3: Orient as many of the remaining edges as possible

Output: CPDAG \hat{G} , separation set \mathbf{S}

First, it estimates the skeleton of the underlying structure by checking all given conditional dependencies between each variable at a significance level α . If no information on dependencies is given, then the graph used as input is an *undirected graph* such as in Fig. 1. Once the skeleton is obtained, edges are oriented in the *v-structures* to meet the conditional dependencies and finally the CPDAG is obtained by directing as many remaining edges as possible according to three rules (see section 3.1 of [18]):

R1: When there is a directed edge $X_i \rightarrow X_j$, $X_j - X_k$ is oriented into $X_j \rightarrow X_k$ with X_i and X_k not adjacent;

R2: When there is a chain $X_i \rightarrow X_k \rightarrow X_j$, $X_i - X_j$ is oriented into $X_i \rightarrow X_j$;

R3: When there are two chains $X_i - X_l \rightarrow X_j$ and $X_i - X_k \rightarrow X_j$, $X_i - X_j$ is oriented into $X_i \rightarrow X_j$ with X_k and X_l not adjacent.

Even though the PC-algorithm has been shown to be consistent in high-dimensional settings [19], one of its issues remains the effect of the set of ordered variables \mathbf{O} in the final output. In fact, the order of the variables determines which pair of nodes is tested first, determining which edges are removed first and so affecting which tests are considered later on. This order dependence impacts robustness of the results in high-dimensional settings. Two different solutions have been suggested: the stability ranking and the PC-stable, which will be outlined below. Before running the algorithm, the multiple testing requires to specify the significance level (cut-off) α for the conditional independence tests. In fact, setting α to a certain value means that only conditional dependencies with a p -value under α are kept. Thus, running PC-algorithm with a small value of alpha leads to obtaining sparser graphs.

Stability selection

To deal with the order dependence issue of the PC-algorithm in the IDA which can lead to poor robustness, Stekhoven et al. proposed to add a stability selection step [20] to IDA. This method, called Causal Stability Ranking (CStaR) [21], is based on a re-sampling

approach. The IDA is run over 100 independent random subsamples and then in each subsampling run, the variables are ranked according to Eq. (2). At the end of all runs, the relative frequencies Π_i of covariates appearing among the top of q variables are used to define a stable ranking:

$$\hat{\Pi}_1 \geq \hat{\Pi}_2 \geq \dots \geq \hat{\Pi}_p. \tag{3}$$

For a given q , a bound for the per-comparison error rate (PCER), which can be seen as the false positive error rate, is given by:

$$\frac{1}{2\hat{\Pi}_j - 1} \frac{q^2}{p^2}. \tag{4}$$

PC-stable

Another approach that considers the order dependence issue of the PC-algorithm was explored by Colombo and Maathuis by introducing an order-independent version of the PC-algorithm called PC-stable [18]. In step 1 of the PC-stable version, the adjacency set of all variables are stored after each change in the size of the separation set (see section “Discussion”.1 of [18]); removing an edge will not affect which conditional independencies are checked for other pairs of variables. In addition, they also showed that the combination of the stability selection with PC-stable gave more reliable edges than PC-stable alone on yeast gene expression data [18].

Extension to a time-dependent exposure

We aimed to extend the IDA by integrating time-dependent exposures in the PC-stable step. Based on chronologically ordered data, the resulting CPDAG should not contain arrow from a descendant to a parent $X_{1, t'} \rightarrow X_{1, t}$ where $t < t'$ since the value of a variable at time t' cannot influence a past value of the same variable. This means also that in the first step, when looking at conditional dependencies between two variables measured at time t and t^* where $t \geq t^*$, variables measured at a time t' where $t' > t$ and $t' > t^*$ should not be tested for the separation set \mathbf{S} .

This can be done by adding chronological order information among the variables in addition to the conditional independence information as input of the PC-stable algorithm. The result of combining these two types of information can be viewed as a partially directed graph. In the partially directed graph, all edges between variables measured at different times should be directed chronologically, from parents to descendants, and edges between variables measured at the same time remained undirected. Differences between the two initial graphs with 2 variables measured at 3 time points are

shown in Fig. 2. A global sketch of the chronologically ordered PC-stable is shown in algorithm 2.

Algorithm 2 Chronologically ordered PC-stable

Input: Partially directed graph (conditional independence and chronological information) with O the set of ordered variables, significance parameter α .

- 1: Determine the *partially directed skeleton*
 - 2: Determine the *v-structures*
 - 3: Orient as many of the remaining edges as possible
- Output: CPDAG \hat{G} , separation set S

The modified step 1 leads to determine a *partially directed skeleton* at the end of step 1. We will call this extension of PC-algorithm chronologically ordered PC-stable (COPC-stable) when using the order-dependent version or the COPC- algorithm when not. The R code of this version is available on request.

Estimation of the causal effect of repeated continuous covariates on a binary outcome

The estimation of causal effects for data with only continuous or only discrete data has been largely discussed [3, 22]. In estimate causal effect of repeated continuous covariates on a binary outcome, the collinearity may address the issue of unstable maximum likelihood estimates. Therefore we used the Firth’s correction to address this problem [23, 24]. Our model is detailed in the Additional file 1.

Simulations

To compare our algorithm COPC to the PC-stable algorithm, we used simulations. We generated random weighted DAGs with a given number of variables p per visit, a given number of visits n_{visits} (corresponding to measurements of these variables) and a single binary

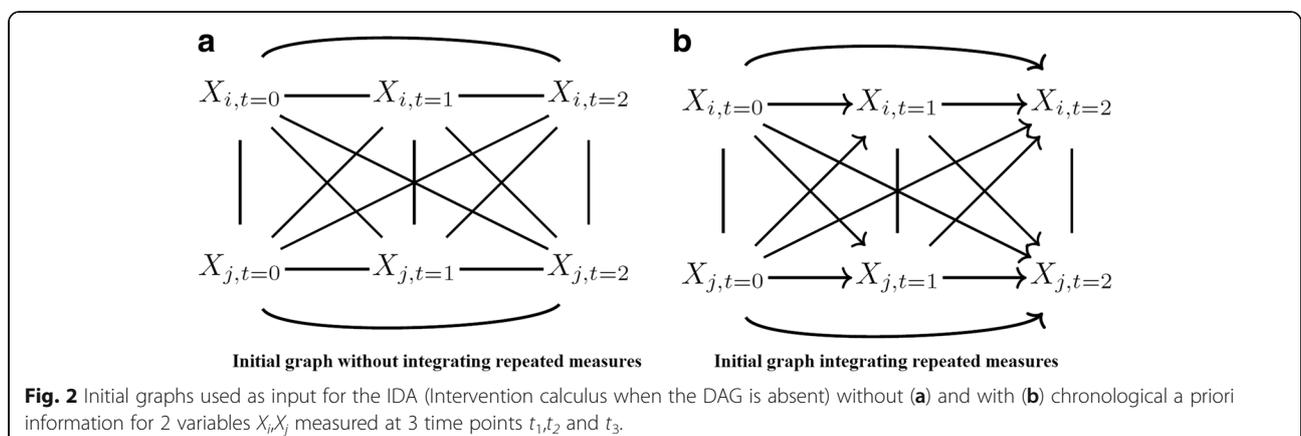
outcome. To simulate collinearity between repeated measures, we generated the repeated covariates data from a multivariate distribution that uses an autoregressive model for the correlation between biomarkers:

$$X \sim N \left(\mu = \begin{pmatrix} \mu_1 \\ \vdots \\ \mu_{n_{visits}} \end{pmatrix}, \Sigma = \begin{pmatrix} \rho^0 \sigma^2 & \dots & \rho^{n_{visits}} \sigma^2 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho^{n_{visits}} \sigma^2 & \dots & \rho^0 \sigma^2 \end{pmatrix} \right),$$

where ρ is the correlation between biomarkers. We choose to set $\mu = 0$, $\sigma^2 = 1$ and vary ρ from 0.5 to 0.7. We also tried different number of visits and observations from 3 to 6 and 50 to 1000 respectively. To evaluate the two methods, we compared the capacity of recovering the true CPDAG through the sensibility and the specificity which determine the capacity of detecting the true presence of an arrow and the true absence of an arrow respectively. We also calculated the Structural Hamming distance (SHD) described by Tsamardinos [25] which is a score to evaluate the structural distance from an estimated graph to a true graph. The SHD was calculated as follows: SHD was incremented when there was a wrong connection (i.e. there was an arrow in the estimated CPDAG that was absent in the true CPDAG), and a missed edge (i.e. there was no arrow in the estimated CPDAG that was present in the true CPDAG). The accuracy of the causal effects estimation was explored by calculating the mean squared errors (MSE). The full details of the simulations set-up are available in Additional file 2.

Application

The method described above was applied to observational data of repeated immunological biomarkers from patients treated with ipilimumab for metastatic melanoma. The objective was to highlight immunologic biomarkers that had a causal effect on early toxicity, premature death and progression.



Patients

Patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab were prospectively enrolled at the Gustave Roussy Cancer Campus. Ipilimumab was administered intravenously every 3 weeks. Immunological biomarkers were measured at each visit prior each ipilimumab infusion (V_1 , V_2 , V_3 , and V_4).

Outcomes

Three binary outcomes were investigated: toxicity, premature death and progression. Early toxicity was defined as occurrence of colitis during the first 12 weeks of treatment. Premature death referred to death during the first 12 weeks of treatment. Progression was defined as an increase of at least 20% in tumor size or occurrence of new lesions during the first 6 months of treatment.

Immunological biomarkers

Several biological models were used representing different level of immunological expression (Table 1). Model 1 represents adaptive T cells in a global way while model 3 represents subgroup of adaptive T cells. In all three models biomarkers with a potentially known effect were incorporated. For convenience, all biomarkers have been anonymised in the main text of this page but are fully detailed in Additional file 3.

Representation

To identify the dependency structure of the data, CPDAGs were estimated using the PC-algorithm. To resume the (conditional) dependencies present in all CPDAGs, Kalisch et al. [14] proposed to aggregate edges in a present in CPDAGs from a resampled dataset rather than showing a single estimate of the CPDAG. Only edges present in 20% of the CPDAGs are drawn and their thickness is proportional to the number of CPDAGs in which the edge was present.

Missing data

In our melanoma application, around 15% of missing data were imputed using multivariate imputation by chained equations (MICE) [26]. Missingness graphs [27] are substantives tools that have been developed to study the missingness mechanisms and the recoverability of a

missing variable. We applied missingness graphs on our data in order in to identify the missingness mechanisms and the recoverability. In missing at random (MAR) case, the missing values can be recovered without bias; while in the missing not at random (MNAR) case, the missing values could be recovered with some little bias. Full details are provided in the Additional file 4.

Results

Simulations

The results of the simulations are presented in Table 2.

Overall, COPC-stable outperformed PC-stable in terms of sensibility, meaning that the percentage of false positive was lower in the CPDAGs estimated with COPC-stable rather than the CPDAGs estimated with PC-stable. In terms of specificity, both algorithms showed excellent results. In scenarios with a greater alpha level regarding other parameters, sensibility rose while specificity decreased. By reducing the number of observations from 1000 to 50 we underestimated slightly the sensitivity and specificity.

The COPC-stable SHD was lower than the PC-stable in all scenarios, meaning that, as compared with CPDAGs estimated with PC-stable, CPDAGs estimated with COPC-stable had a structure closer to the true CPDAG (see Table 2).

In terms of accuracy, the estimations of causal effects based on CPDAGs estimated with COPC-stable were more accurate than the ones using CPDAGs estimated with PC-stable (see Additional file 5 for results of all scenarios).

Application

Both IDA and our extension have been applied to our observational data of repeated immunological biomarkers from patients treated with immunotherapy for metastatic melanoma. They have been repeatedly run 300 times on subsamples of size $n = 30$. The tuning parameter α was set to 0.02.

As expected, CPDAGs obtained using a naive PC-stable from unordered repeated measures led to non-chronological ordered paths in all three models (Fig. 3) as compared with paths identified through COPC.

Table 1 Biological models representing different level of immunological expression

Model	Common biomarkers (n)	Adaptive T cells immunity biomarkers (n)	Total number of covariates
Model 1	Non-immunologic and innate immunological biomarkers (29)	CD4 and CD8 (8)	37
Model 2	Non-immunologic and innate immunological biomarkers (29)	CD4\CD8 expressing polarization and domiciliation markers (148)	177
Model 3	Non-immunologic and innate immunological biomarkers (29)	Subgroup of CD4\CD8 expressing polarization and domiciliation markers (232)	261

Table 2 Average sensibility, specificity and SHD according PC-stable and COPC-stable over 500 replicates simulated based on 2 DAGs with different number of visits

n_{visits}	n_{obs}	alpha	Se PC-stable (sd) %	Se COPC-stable (sd) %	Sp PC-stable (sd) %	Sp COPC-stable (sd) %	SHD PC-stable (sd)	SHD COPC-stable (sd)
4	1000	0.02	58.1(0.6)	63.2 (0.5)	98.7 (0.1)	98.8 (0.1)	333 (9)	279 (7)
		0.2	58.1(0.5)	64.1(0.5)	98.6 (0.1)	98.5 (0.1)	340 (9)	288 (8)
	50	0.02	54.9 (0.5)	57.0 (0.6)	99.2 (0.1)	99.4 (0.1)	338 (8)	299 (9)
		0.2	56.3 (0.6)	59.0 (0.6)	98.9 (0.1)	99.1(0.1)	339 (9)	296 (8)
6	1000	0.02	56.6 (0.4)	60.7 (0.4)	99.0 (0.1)	98.9 (0.1)	504 (10)	466 (8)
		0.2	56.6 (0.4)	61.6 (0.4)	98.9 (0.1)	98.6 (0.1)	521 (9)	491 (10)
	50	0.02	54.1(0.3)	55.6 (0.4)	99.4 (0.1)	99.5 (0.1)	484 (9)	455 (11)
		0.2	55.2 (0.4)	57.5 (0.5)	99.2 (0.1)	99.3 (0.1)	494 (11)	454 (12)

Table 3 shows the average number of edges according to the version of the PC-algorithm and the model. As compared with PC-stable, the percentage of bidirected edges among all edges using COPC-stable was on average smaller in all three models, 100% vs 28% for model 1, 98% vs 40% for model 2 and 97% vs 52% for model 3. Moreover, Table 3 shows the number of wrongly defined edges into the final CPDAG. For instance, in model 1, when using a naive approach of the PC-stable, the resulting CPDAG had on average 14 bidirected edges that were between two variables measured at different times. When looking at Table 4, the number of values in each multiset Θ_i also called *ambiguity* (\hat{a}) of the multiset [1] was smaller when using COPC-stable rather than PC-stable for a same value of alpha ($\alpha = 0.02$). The maximum *ambiguity* reached in our application was 3.

Estimating time-dependent causal effects in the melanoma example

After estimating the CPDAG using COPC-stable, causal effects were estimated using Pearl’s *do*-calculus. To determine which biomarker had a robust causal effect, we intended to select biomarkers with PCER threshold $\leq 0.5\%$. In model 1, there were no biomarkers with a $PCER < 0.005$. Figures 4 and 5 show histograms of causal effects on our three outcomes death, progression and toxicity based on model 2 and 3. The causal effects seem almost uniformly distributed between 0 and 1 in our example for models 2 and 3. However, immunological biomarkers with a PCER under 0.5% had a causal effect concentrated between 0.6 and 0.8 for models 2 and 3 for all outcomes. On the other hand, causal effects sizes of immunological biomarker with $PCER > 0.5\%$ were spread in a wide range from 0 to 1.

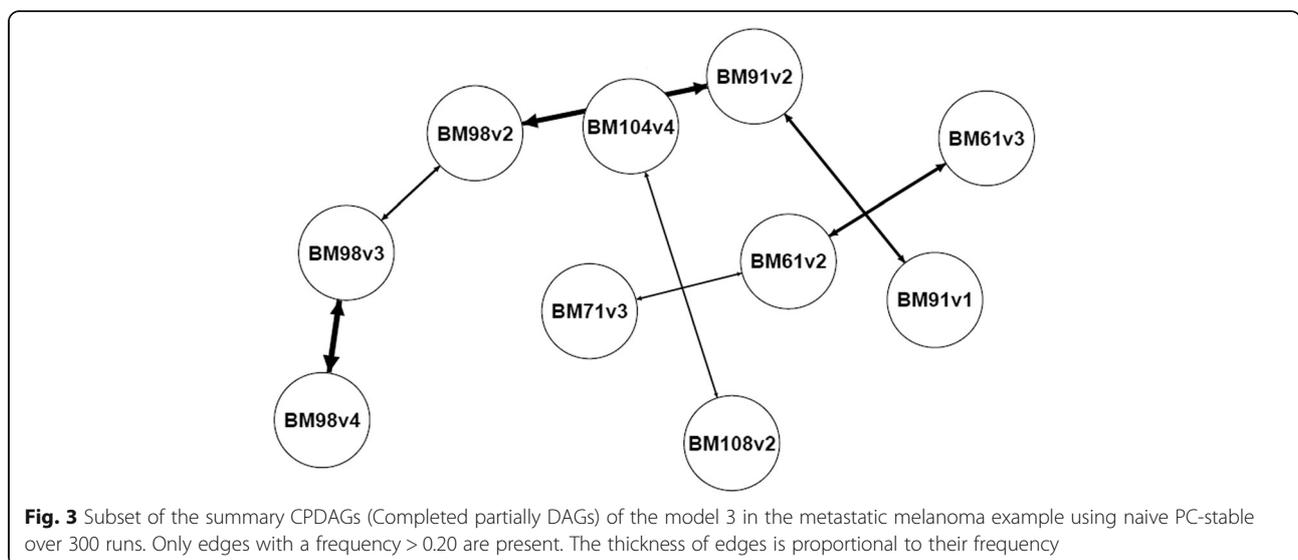


Table 3 Average number of edges (standard deviation) in the CPDAG according to the version of the PC-algorithm and the model over 300 runs with $\alpha = 0.02$

	Directed edges (sd)	Bidirected edges (sd)	Total (sd)	Non-chronologically ordered edges (sd)
Naïve PC-stable (model 1)	0 (0.1)	19 (0.1)	19 (0.1)	14 (0.1)
COPC-stable (model 1)	18 (0.1)	7 (0.1)	25 (0.1)	0 (0)
Naïve PC-stable (model 2)	1 (0.1)	94 (0.1)	95 (0.1)	53 (0.1)
COPC-stable (model 2)	78 (0.1)	52 (0.1)	130 (0.1)	0 (0)
Naïve PC-stable (model 3)	5 (0.2)	155 (0.1)	160 (0.2)	64 (0.1)
COPC-stable (model 3)	92 (0.2)	100 (0.1)	192 (0.2)	0 (0)

Tables 5 shows the top effect biomarkers among those selected for models 2 (see Additional file 6 for the list of all selected immunological biomarkers).

We see that some of the biomarkers are present in all top 10 but differ with the time of measurement. We see that BM30 is present in the top 10 for toxicity at visit 1, in the top 10 for progression at visit 3 and in the top ten for death at visit 4. Other biomarkers are present in 2 of the top 3 but differ with the visit such as BM26, BM45, BM39 and BM9.

Discussion

We extended in this paper the IDA method to repeated measures by introducing a chronologically ordered (CO) version of the so called PC-algorithm. Our proposed algorithm COPC-algorithm takes a priori chronological information, such as repeated measure, into account in the input graph. We then applied PC-stable and our new method COPC-stable to simulated data sets and observational data of repeated immunological biomarkers from patients treated repeatedly with immunotherapy for metastatic melanoma. When comparing CPDAGs obtained with PC-stable and those with COPC-stable, the simulation study showed that PC-stable had a lower sensitivity than the COPC-stable leading to a better learning of the true structure. On the application, CPDAGs based on PC-stable had indeed non-chronological ordered paths while those based on COPC-stable could not have any. CPDAGs obtained with COPC-stable had on average more total and directed edges than those obtained with PC-stable but less bidirected edges. The lower the number of directed

edges, the lower the number of possible ways to direct edges, hence the lower the number of DAGs in the *Markov equivalence class*. Moreover Table 4 showed that when using COPC-stable, the proportion of values obtained in the multiset Θ_i was on average lower when using PC-stable. Smaller the *Markov equivalence class*, higher the power of the study to identify causal effects.

In the COPC-stable, the number of tested conditional dependencies is considerably smaller than with PC-stable. Since it takes chronological order information into account, the COPC-algorithm does not test dependencies of two variables conditioning on a variable measured at a time after those two variables. In contrary, the original PC-algorithm tests non-realistic conditional dependences and thus raises the number of global tests. Testing those non-realistic conditional dependences could lead to identifying false positive causal effects.

Finding the true causal DAG has always been the principle interest of causal inference studies, knowing the true causal DAG allows the estimating of the true causal effect. However, in high-dimensional setting, the true causal DAG is generally unknown and it is difficult to check whether or not all possible confounders are measured. Therefore IDA was developed to estimate lower bounds of the causal effects of X_i on Y and determine the importance of these effects. This is a different approach where instead of searching one true causal effect, a range of causal effects are estimated in each DAG from a *Markov equivalence class*. Consequently, when an effect of large numbers of markers is identified, those which have causal effects could be selected by different approaches. In fact, we could either keep a

Table 4 Probability of having a certain ambiguity \hat{a} for biomarkers with an alpha level at 0.02 according to the version of the PC-algorithm (PC-Stable/ COPC-stable) over 300 with $\alpha = 0.02$

Ambiguity	Model 1		Model 2		Model 3	
	PC-stable	COPC-stable	PC-stable	COPC-stable	PC-stable	COPC-stable
$\hat{a}=1$	0.243	0.676	0.153	0.599	0.061	0.437
$\hat{a}=2$	0.568	0.297	0.655	0.356	0.693	0.494
$\hat{a}=3$	0.189	0.027	0.192	0.045	0.245	0.069

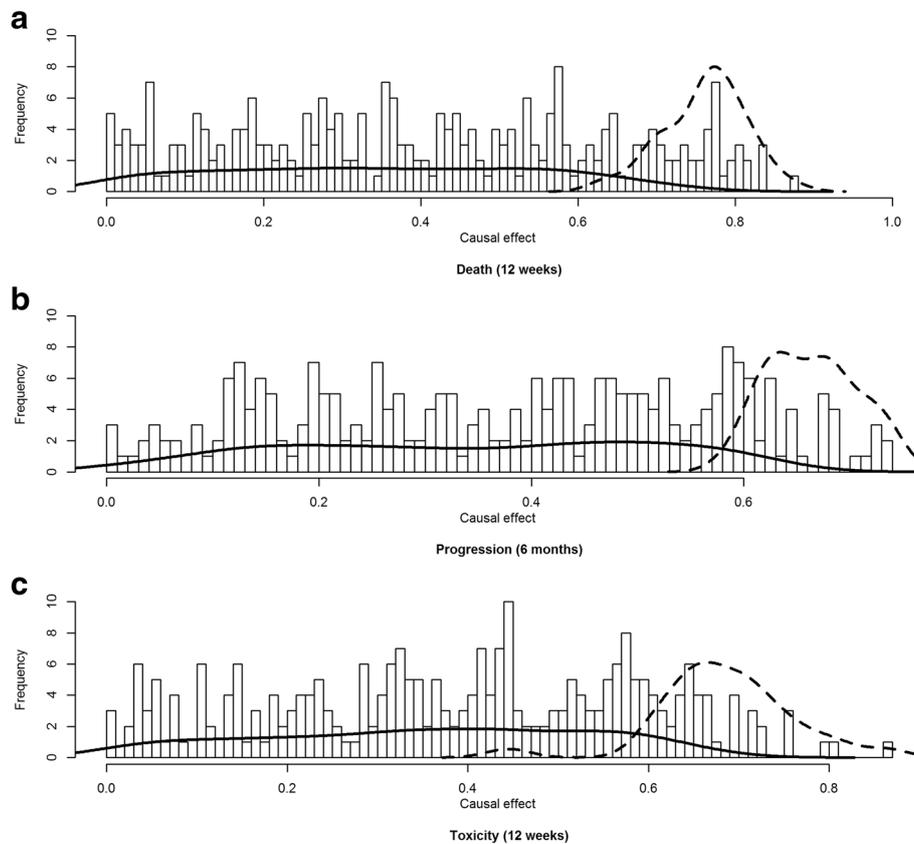


Fig. 4 Histogram of the causal effect for the biomarkers on death (a), progression (b) and toxicity (c) based on model 2 over 300 runs. Solid and dashed lines represent the kernel density of biomarkers with a PCER > 0.5% and PCER ≤ 0.5% respectively

small range of biomarkers that are in the top effects as in [21] or a larger range of those with a limited but slightly higher probability of being false positive. In the high-dimensional setting, the first approach will keep biomarkers with the strongest causal effect but not necessarily all biomarkers with a small causal effect. The second approach assures to select a larger list of biomarkers that have a robust causal effect and will suggest to clinicians which immunological biomarkers they should investigate deeper in a follow-up study. Also, controlling for type 1 error can be done by different methods. We chose in our application the PCER because it is less restrictive compared to methods such as FDR (False discovery rate) or FWER (Family-wise error rate).

The choice of the selecting approach depends on the objective: selecting a small list of biomarker that have the highest effect on the outcome or identifying all the biomarkers that have an effect regardless of the size effect. For instance, if only the measure of a marker at visit 2 belongs to the top causal effects, should we only consider the marker at visit 2 or should the marker be measured at all visits? Usually, in a causal DAG, all true causal effects have to be reported, not only the strongest. Nevertheless, the interpretation of the top causal

biomarker is challenging. Having a biomarker at a certain visit with a PCER below the selected threshold does not mean that the biomarker has a causal effect only at this visit but rather its maximum and more robust effect at this visit.

One of the main assumptions made in this study is that the true DAG is not dynamic like other extensions of the PC-algorithm on time-series data [28, 29]. So we did not constrain the arrows to be the same within each visit. In fact, the context of biological biomarkers can be much more complex than a simple repetition of a pattern. Originally, the IDA made the assumption that all variables including the outcome were Gaussian, then it has been extended in a case where all variables (including outcome) are discrete [14]. In this study we made the assumption that all covariates $X = \{X_1, \dots, X_p\}$ are Gaussian and that the outcome is binary because it is a situation that is quite common in oncology. Also, the covariates need to be measured at uniform set of time points (i.e. balanced data).

Our work aimed to find causal effects among repeated immunological biomarkers on death and toxicity of patients treated with immunotherapy for

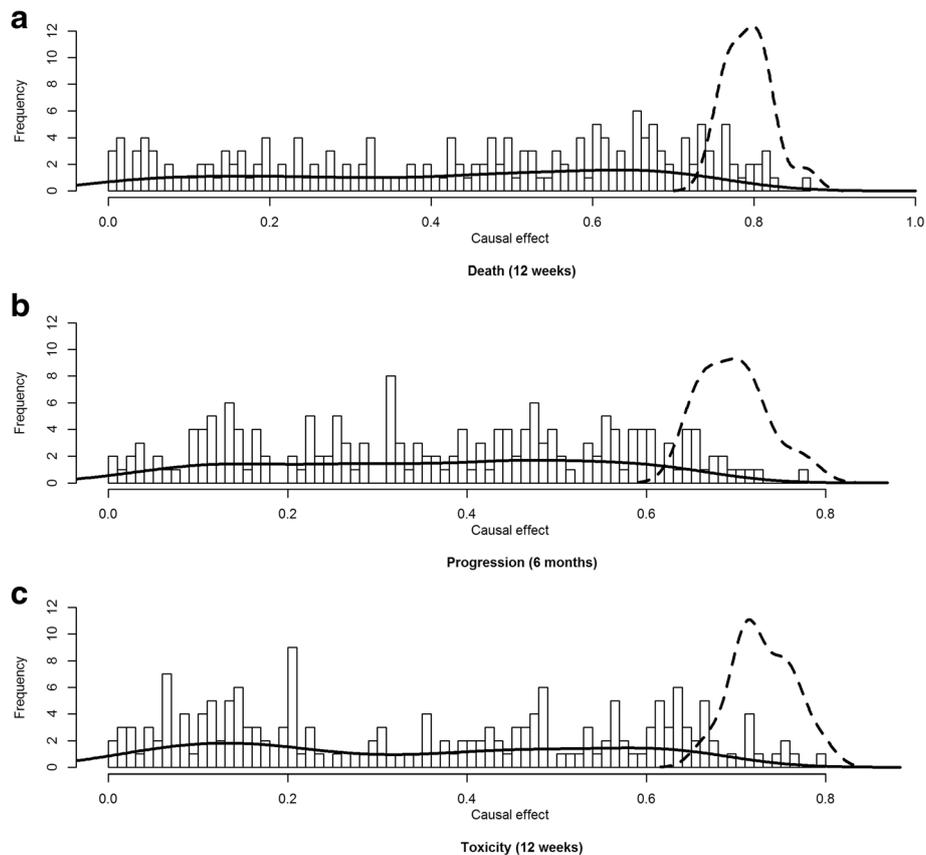


Fig. 5 Histogram of the causal effect for the biomarkers on death (a), progression (b) and toxicity (c) based on model 3 over 300 runs. Solid and dashed lines represent the kernel density of biomarkers with a PCER > 0.5% and PCER ≤ 0.5% respectively

metastatic melanoma. Based on our observational data, using the IDA with our new version of the PC-algorithm, the COPC-algorithm, we found a consistent list of immunological biomarkers with causal effects. But one should be attentive not to overinterpret these results. It is in fact impossible to accurately

check whether or not our assumptions hold; having no unmeasured confounders is a strong assumption but may be reasonable in our application.

Further work will investigate the addition of expert knowledge as input of the COPC-algorithm based on high-dimensional graphs. Also we will explore

Table 5 Top 10 of immunological biomarkers with a PCER < 0.5% in model 2. The number following “v” stands for the visit number. Superscript indicate biomarkers in common. See Additional file 3 for the complete description of the biomarkers

Rank	Death (12 weeks)			Progression (6 months)			Toxicity 12 weeks		
	Biomarker	Median effect	PCER	Biomarker	Median effect	PCER	Biomarker	Median effect	PCER
1	BM16v2 ^a	0.81	0.0035	BM8v1 ^d	0.77	0.0031	BM7v4	0.79	0.0028
2	BM5v1	0.81	0.0035	BM44v4	0.72	0.0036	BM8v4 ^d	0.76	0.0034
3	BM42v3	0.80	0.0037	BM26v2	0.71	0.0041	BM16v3 ^a	0.75	0.0036
4	BM48v1	0.86	0.0037	BM30v3 ^b	0.71	0.0041	BM26v4	0.75	0.0036
5	BM42v2	0.80	0.0038	BM44v3	0.68	0.0042	BM7v3	0.76	0.0037
6	BM14v4	0.79	0.0039	BM45v1 ^e	0.70	0.0047	BM9v4 ^c	0.72	0.0039
7	BM30v4 ^b	0.80	0.0039	BM39v4 ^f	0.66	0.0049	BM39v3 ^f	0.72	0.0039
8	BM11v4	0.83	0.0040	BM40v4	0.66	0.0049	BM32v3	0.71	0.0042
9	BM11v1	0.76	0.0042	BM14v2	0.66	0.0050	BM30v1 ^b	0.67	0.0045
10	BM9v4 ^c	0.81	0.0043	–	–	–	BM45v1 ^e	0.71	0.0046

extensions that can deal with longitudinal and time to event outcomes.

Conclusions

In this paper, we presented an extension of the PC-algorithm called COPC-algorithm. It provides CPDAGs that keep the chronological structure present in the data and allow us to estimate reliable lower bounds of the causal effect of repeated covariates or biomarkers. In the immunotherapy example, immunological biomarkers on early toxicity, premature death and progression were identified and will be further investigated by clinicians.

Additional files

Additional file 1: Estimation of causal effect. It details the formulas used for the calculation of causal effects. (DOCX 26 kb)

Additional file 2: Simulation setting. It details the process of the generation of the data for the simulation study. (PDF 113 kb)

Additional file 3: Description of biomarkers. It describes the names of the anonymised biomarkers. (DOCX 30 kb)

Additional file 4: Missingness graphs. It details the process used to recover missing data. (DOCX 212 kb)

Additional file 5: Estimation of the Mean squared error. It provides supplementary tables of the simulation study results. (DOCX 27 kb)

Additional file 6: Estimation of biomarkers' median effect. It provides supplementary tables of the application results. (DOCX 31 kb)

Abbreviations

COPC-algorithm: Chronologically ordered PC-algorithm; COPC-stable: Chronologically ordered PC-stable; CPDAG: Completed partially Directed Acyclic Graph; CStAR: Causal Stability Ranking; DAG: Directed Acyclic Graph; FDR: False discovery rate; FWER: Family-wise error rate; IDA: Intervention calculus when the DAG is Absent; MSM: Marginal Structural Model; PC-algorithm: Peter Clarks -algorithm; PCER: Per comparison error rate; SHD: Structural Hamming Distance

Acknowledgements

Vahé Asvatourian was supported by Université Paris Sud. Clelia Coutzac was supported by fellowships from Fondation pour la Recherche Médicale (FRM). The authors would like to thank Gustave Roussy Cancer Campus, INSERM and INCa for their funding.

Funding

This work is part of a PhD thesis funded by Université Paris Sud. This study was funded by Gustave Roussy Cancer Campus, Fondation Gustave Roussy, the Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), the Direction Générale de l'Offre de Soins (DGOS; GOLD TRANSLA 12–174), the Institut National du Cancer (INCa; GOLD 2012–062 N° Cancéropôle: 2012–1-RT-14-IGR-01), and SIRIC SOCRATE (INCa DGOS INSERM 6043), MMO program: ANR-10IBHU-0001). The funding body had no role in the design, analysis, and interpretation of the data, and in the writing of the manuscript.

Availability of data and materials

The National Commission of Informatics and Liberties (CNIL) which is the French data protection authority, does not allow us to make these data publicly available.

Authors' contributions

VA, SM, EM have conceived the statistical work, VA has drafted the manuscript. CC and NC provided immunological data and helped for the immunological interpretation. CR provided clinical data and help for clinical

interpretation. All authors have critically reviewed the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Ethics approval and consent to participate

Patients were informed of the study and consented to participate. This study was approved by the Kremlin Bicêtre Hospital Ethics Committee (SC12–018; ID-RCB-2012-A01496–37) and all procedures were performed in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was validated in routine care in 2012 using a verbal consent.

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

Author details

¹Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, UVSQ, CESP, INSERM, Villejuif, France. ²Service de Biostatistique et d'Epidémiologie, Gustave-Roussy, Villejuif, France. ³Gustave Roussy, Laboratoire d'Immunomonitoring en Oncologie, and CNRS-UMS 3655 and INSERM-US23, F-94805 Villejuif, France. ⁴Université Paris-Sud, Faculté de Médecine, F-94276 Le Kremlin Bicêtre, France. ⁵Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, F-92296 Chatenay-Malabry, France. ⁶Department of Medicine, Dermatology Unit, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France.

Received: 21 September 2017 Accepted: 20 June 2018

Published online: 03 July 2018

References

- Maathuis MH, Kalisch M, Bühlmann P. Estimating high-dimensional intervention effects from observational data. *Ann Stat.* 2009;37(6 A):3133–64.
- Spirtes P, Glymour C, Scheines R. *Causation, Prediction, and Search*. New York: Springer Verlag; 1993.
- Pearl J. *Causality: Models, Reasoning, and Inference*. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press; 2009.
- Robins JM, Hernán MA, Brumback B. Marginal structural models and causal inference in epidemiology. *Epidemiology.* 2000;11:550–60.
- Hernán MA, Brumback B, Robins JM. Marginal structural models to estimate the causal effect of zidovudine on the survival of HIV-positive men. *Epidemiology.* 2000;11:561–70.
- Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O'Day S, Weber J, Garbe C, Lebbe C, Baurain J-F, Testori A, Grob J-J, Davidson N, Richards J, Maio M, Hauschild A, Miller WH, Gascon P, Lotem M, Harmankaya K, Ibrahim R, Francis S, Chen T-T, Humphrey R, Hoos A, Wolchok JD. Ipilimumab plus Dacarbazine for previously untreated metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2011;364:2517–26.
- Hodi FS, O'Day SJ, McDermott DF, Weber RW, Sosman JA, Haanen JB, Gonzalez R, Robert C, Schadendorf D, Hassel JC, Akerley W, van den Eertwegh AJM, Lutzky J, Lorigan P, Vaubel JM, Linette GP, Hogg D, Ottensmeier CH, Lebbé C, Peschel C, Quirt I, Clark JI, Wolchok JD, Weber JS, Tian J, Yellin MJ, Nichol GM, Hoos A, Urba WJ. Improved survival with ipilimumab in patients with metastatic melanoma. *N Engl J Med.* 2010;363:711–23.
- Drake CG, Lipsen EJ, Brahmer JR. Breathing new life into immunotherapy: review of melanoma, lung and kidney cancer. *Nat Rev Clin Oncol.* 2014;11:24–37.
- Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, Patt D, Chen TT, Berman DM, Wolchok JD. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol.* 2015;33:1889–94.
- Garbe C, Eigentler TK, Keilholz U, Hauschild A, Kirkwood JM. Systematic review of medical treatment in melanoma: current status and future prospects. *Oncologist.* 2011;16:5–24.
- Sargent DJ, Conley BA, Allegra C, Collette L. Clinical trial designs for predictive marker validation in cancer treatment trials. *J Clin Oncol.* 2005;23:2020–7.

12. Buyse M, Michiels S, Sargent DJ, Grothey A, Matheson A, De Gramont A. Integrating biomarkers in clinical trials. *Expert Rev Mol Diagn*. 2011;11:171–82.
13. Pearl J. Causal diagrams for empirical research. *Biometrika*. 1995;82:669–88.
14. Kalisch M, Fellinghauer BA, Grill E, Maathuis MH, Mansmann U, Bühlmann P, Stucki G. Understanding human functioning using graphical models. *BMC Med Res Methodol*. 2010;10:10–4.
15. Pearl J. Statistics and causal inference: a review. *Test*. 2003;12:281–345.
16. Kalisch M, Machler M, Colombo D, Maathuis MH, Bühlmann P, Mächler M, Colombo D, Maathuis MH. Causal inference using graphical models with the R package pcalg. *J Stat Softw*. 2012;47:26.
17. Maathuis MH, Nandy P. A review of some recent advances in causal inference. In *handbook of big data*. Chapman and Hall; 2016.
18. Colombo D, Maathuis MH. Order-independent constraint-based causal structure learning. *J Mach Learn Res*. 2014;15:1–40.
19. Kalisch M, Bühlmann P. Estimating high-dimensional directed acyclic graphs with the PC-algorithm. *J Mach Learn Res*. 2007;8:613–36.
20. Meinshausen N, Bühlmann P. Stability selection. *J R Stat Soc Ser B Stat Methodol*. 2010;72:417–73.
21. Stekhoven DJ, Moraes I, Sveinbjörnsson G, Hennig L, Maathuis MH, Bühlmann P. Causal stability ranking. *Bioinformatics*. 2012;28:2819–23.
22. Pearl J. Causal inference from indirect experiments. Volume 7. Boca Raton: Chapman & Hall/CRC; 1995.
23. Firth D. Bias reduction of maximum likelihood estimates. *Biometrika*. 1993;80:27–38.
24. Heinze G, Schemper M. A solution to the problem of separation in logistic regression. *Stat Med*. 2002;21:2409–19.
25. Tsamardinos I, Brown LE, Aliferis CF. The max-min hill-climbing Bayesian network structure learning algorithm. *Mach Learn*. 2006;65:31–78.
26. van Buuren S, Groothuis-Oudshoorn K. MICE: multivariate imputation by chained equations in R. *J Stat Softw*. 2012;45:1–67.
27. Mohan K, Pearl J, Tian J. Graphical models for inference with missing data. *Adv Neural Inf Process Syst*. 2013;26:1–9.
28. Chu T, Glymour C. Search for additive nonlinear time series causal models. *J Mach Learn Res*. 2008;9:967–91.
29. Brodersen KH, Gallusser F, Koehler J, Remy N, Scott SL. Inferring causal impact using bayesian structural time-series models. *Ann Appl Stat*. 2015;9:247–74.

Ready to submit your research? Choose BMC and benefit from:

- fast, convenient online submission
- thorough peer review by experienced researchers in your field
- rapid publication on acceptance
- support for research data, including large and complex data types
- gold Open Access which fosters wider collaboration and increased citations
- maximum visibility for your research: over 100M website views per year

At BMC, research is always in progress.

Learn more biomedcentral.com/submissions



Annexe H

**Article soumis dans Artificial intelligence
in medicine**

Integrating expert's knowledge constraint of time dependent exposures in structure learning for Bayesian networks

Vahé Asvatourian^{1,2}, Philippe Leray³, Stefan Michiels^{1,2}, Emilie Lanoy^{1,2}

¹ Paris-Saclay university, Paris-Sud Univ., UVSQ, CESP, INSERM, Villejuif, France;

² Biostatistics and Epidemiology unit, Gustave-Roussy, Villejuif, France;

³LS2N UMR 6004, DUKe research group, University of Nantes, France

Submitting author: Vahé Asvatourian,
Gustave Roussy batiment B2M
114 Edouard-Vaillant
94805 Villejuif-cedex
Phone :+33(0)142116508

Email addresses

vahe.asvatourian@gustaveroussy.fr

philippe.Leray@univ-nantes.fr

Stefan.MICHIELS@gustaveroussy.fr

Emilie.LANOY@gustaveroussy.fr

Abstract

Learning a Bayesian network is a difficult and well known task that has been largely investigated. To reduce the number of candidate graphs to test, some authors proposed to incorporate a priori expert knowledge. Most of the time, this a priori information between variables influences the learning but never contradicts the data. In addition, the development of Bayesian networks integrating time such as dynamic Bayesian networks allows identifying causal graphs in the context of longitudinal data. Moreover, in the context where the number of strongly correlated variables is large (i.e. such as cells of the immune system) and the number of patients low; if a biomarker has a mediated effect on another, due to a lack of power the learning algorithm would associate them wrongly and vice versa. In this article we propose a method to use the a priori expert knowledge as hard constraints in a structure learning method for Bayesian networks with a time dependant exposure. Based on a simulation study, the results showed a better recovery of the true graphs when integrating hard constraints a priori expert knowledge even for small level of information.

Keywords: Dynamic Bayesian network, graphical structure learning, VAR model, time dependent exposure

1 Introduction

Bayesian networks (BN) are a class of statistical models that allow an intuitive representation of the relationships using graphs. They are widely used in different fields such as medicine, meteorology or finance [1–3]. There are mostly two approaches of learning information and modelling it into a graph. The first way is to ask an expert of the field to draw a graph. It is efficient when dealing with small number of variables, but could be unfeasible for a larger number of variables. Thus, some learning methods have been proposed to learn the graph based from the data. The three main methods applied in this second approach are the *constraint-based* such as the Peter Clark (PC)-algorithm, the *score-based* and *hybrid* methods [4–6]. These methods generally do not integrate expert’s knowledge methods for helping to find the graph. In order to improve these learning algorithm, some researchers have added a priori information such as expert’s opinions [7–10]. The addition of a priori information has been mainly proposed in *score-based* methods in the case of time-fixed covariates in low-dimensional settings but structural restrictions in *constraint-based* algorithms have been shown as useful [11]. Adding opinions in *score-based* methods is through an a priori distribution makes the constraints soft. This means that the opinions will influenced the learning but never against the data.

In observational settings, where most of the markers are measured repeatedly, we have shown that PC-algorithm leads in general to some edges wrongly directed from future to past in the final Bayesian network. Therefore we extended the PC-algorithm for taking into account time-varying covariates with the Chronologically order PC (COPC)-algorithm [12].

When modelling repeated measurement of covariate, the effects (edges) can be considered as (A) constant over time or (B) varying over time. These two assumptions lead to model

Bayesian network in two different ways. To model the stronger assumption (A), a new class of Bayesian network is needed to model a constant pattern which is the dynamic Bayesian network (DBN)[13]; whereas the later assumption is modelled by a classical Bayesian network. The more flexible assumption (B) is modelled by a *static* BN because there are no patterns over time. The constant over time assumption (A) can be seen as nested in the varying over time assumption (B). Structure learning methods have been largely developed for DBN [14–20], but none have added a priori expert’s knowledge between different variables in this learning context.

In oncology, new treatments based on the immune system such as immunotherapies have been developed: they target the immune system checkpoints which downregulate the immune system response. Among them, the efficacy of immune checkpoint blocker ipilimumab has been proven in metastatic melanoma [21]. However, not all the patients respond to treatments: only 20% of patients treated with ipilimumab are long-term survivors (3 years) [22], and part of patients present toxicity: immune-related toxicity such as colitis occurs in 8 to 22% of treated patients [21]. The question is identifying persons who benefit from immunotherapy. Once biomarkers predictive of the patient’s outcome identified, the immunotherapy could be personalized. Since the immunotherapy target the immune system, immunological biomarkers measured at treatment initiation and under treatment through immunomonitoring could be of interest when identifying biomarkers associated with patient’s outcome including predictive biomarkers and/or early biomarkers of treatment effect.

Typically a large number of immunological biomarkers (more than 200) is collected in few patients (less than 50) in a design where the level of a given immunological biomarker could not be set. In this context of non-experimental study where the number of strongly correlated variables is large (i.e. such as cells of the immune system) and the number of patients low; if a biomarker has a mediated effect on another, the learning algorithm would associate them wrongly and vice versa due to a lack of power. In this study we choose to use a priori expert

knowledge deriving from fundamental immunology, in vitro studies as hard constraints to 1) reduce the searching space and the number of tests to perform and 2) avoid false positives dependences due to a lack of power.

The first objective of the paper is to modify the COPC-algorithm developed under the *static* assumption (B) for undertaking DAGs that follow the *dynamic* assumption (A). Secondly, the main objective is to use expert's opinion in a time-dependent exposures case as hard constraint in the COPC-algorithm to improve the learning process. The skeleton of the article is as follows: in section 2 we define the terminology of Bayesian networks. In section 3, we introduce the learning methods of BN. Then in section 4, we present our new method to integrate experts' opinions. Finally in section 4 we present our results based from simulation that we discuss in section 5.

2 Material and methods

2.1 Bayesian networks definitions and notations

Bayesian networks are a class of graphical models that allows a straightforward representation of the probabilistic structure of data using graphs. Formally, based on [23] a BN is defined by $B = (G, \mathbf{X}, P)$, where $G = (\mathbf{N}, \mathbf{E})$ is a DAG (Directed Acyclic Graph) consisting of nodes $\mathbf{N} = \{N_1, \dots, N_p\}$ and edges \mathbf{E} . \mathbf{X} represents the set of random variables $\mathbf{X} = \{X_1, \dots, X_p\}$ with P the joint distribution over \mathbf{X} . Each variable of \mathbf{X} corresponds to a single node in \mathbf{N} and the edges represent the links between nodes. In a DAG, edges can only be directed as $X_i \rightarrow X_j$ or $X_i \leftarrow X_j$ (in the first case, X_i is a parent of X_j and X_j is a descendant of X_i). When assuming this one to one correspondence and according to the *chain rule*, the joint distribution P can be written as follow:

$$(1) \quad P(X_1, \dots, X_p) = \prod_1^p P(X_i | pa(X_i, G)),$$

where $pa(X_i, G)$ represents the set of parents of X_i in the DAG G (the set of variables pointing to X_i), and $P(X_i | pa(X_i, G))$ the conditional probability of X_i giving its parent. The DAG can be seen as the map of dependences described in the joint distributions. In fact, the DAG encodes (conditional) independence relationships through the concept of *d-separation* [24]. If X_i *d-separates* (or *d-connects* X_j) given a set of nodes S , then X_i is independent (or dependent, respectively) of X_j given S noted $X_i \perp\!\!\!\perp X_j | S$ (or $X_i \not\perp\!\!\!\perp X_j | S$). To determine if two nodes are d-separated, some graphical rules have been described. Graphically, two nodes are *d-separated* (or *d-connected*) if there is a *closed* (or *open*) path between them.

A path is a sequence of nodes in which all pairs are adjacent (connected through an edge). A path is open when there is no collision between two arrows pointing to the same node on the path (i.e. the path from X_i to X_m in (2) is open).

$$(2) \quad X_i \rightarrow X_j \rightarrow X_k \rightarrow X_m \leftarrow X_l$$

A path is closed when there is a collision between two arrows which point to the same node of the path, this variable is a *collider* (i.e. the path from X_i to X_l in (2) is closed). We denoted X_k as a descendent of X_i (and X_i an ancestor of X_k) if there is a path that starts from X_i and ends to X_k by following the direction of the arrows (2). A graph is called acyclic when no path starts and ends at the same node. A graph with directed edges which is acyclic is called a *directed acyclic graph* (DAG).

Somehow it may happen that several DAGs encode the same set of conditional independences whereas the set of edges V is different. The three DAGs in (3) have the same set of conditional independences but are represented differently; we say that they are *Markov equivalent* or that they belong to the same *Markov equivalence class*.

$$(3) \quad \begin{cases} X_i \rightarrow X_j \rightarrow X_k \\ X_i \leftarrow X_j \leftarrow X_k \\ X_i \leftarrow X_j \rightarrow X_k \end{cases}$$

This class encodes DAGs that have the same skeleton and *v-structures* [25]; where the skeleton is the graph we obtained by removing all arrowheads from the DAG and the *v-structures* a triple (X_i, X_j, X_k) filling two conditions: 1) X_j is a *collider* and 2) where X_i and X_k are not adjacent. Edges which are directed differently across the DAGs in the equivalence class are represented with undirected arrows (or simply edges). These graphs representing a *Markov equivalence class* with both undirected and directed edges are called *Completed Partially DAGs* (CPDAGs) [26] or *Essential graphs* [27].

2.2 Learning methods

Different ways exist to learn a graph structure. A priori knowledge is generally enough for learning small DAGs, but to learn the structure of high-dimensional data, the expert's knowledge may not be sufficient. Thus, some structure learning algorithms have been developed, divided into three types: *constraint-based*, *score-based* and *hybrid* algorithms and reviewed in [28–30]. One of the main differences between these methods is that the *constraint-based* ones result in an uncompleted CPDAG while the *score-based* ones result in a DAG. Basically *constraint-based* algorithms use statistical tests to learn the skeleton of the underlying CPDAG and then use the conditional independences found during the skeleton learning as constraint to find the *v-structures* and then to direct as many edges as possible according to some orientation rules. *Score-based* algorithms learn the DAG by maximizing a score of each candidate. It will select at each step the best BN candidate that maximizes the score (fitness) among all feasible edges additions, removals or reversals. The algorithm stops when the score cannot be maximized anymore. Finally the *hybrid* algorithms such as the algorithm MMHC (Max-Min Hill-Climbing) developed by Tsamardinos et al [31] combine both type of methods to learn the estimated DAG.

2.2.1 PC-algorithm

The PC-algorithm and its extension are defined as *constraint-based*. A sketch of its main version is given in algorithm 1.

Algorithm 1: Sketch of the PC-algorithm [4]

Input: The set of ordered variables \mathbf{O} , significance parameter α .

1: Determine the *skeleton*

2: Determine the *v-structures*

3: Orient as many of the remaining edges as possible

Output: CPDAG $\widehat{\mathbf{G}}$

First, the skeleton of the underlying structure is estimated by checking all given conditional dependencies between each variable at a significance level α . Then, once the skeleton is obtained; edges are oriented in the *v-structures* to meet the conditional dependencies and finally the CPDAG is obtained by directing as many remaining edges as possible according to three rules [32]:

R1: When there is a triple $X_i - X_j - X_k$ with X_i and X_k independent, orient $X_j - X_k$ as $X_j \rightarrow X_k$;

R2: When there is a chain $X_i \rightarrow X_k \rightarrow X_j$, $X_i - X_j$ is oriented into $X_i \rightarrow X_j$;

R3: When there are two chains $X_i - X_l \rightarrow X_j$ and $X_i - X_k \rightarrow X_j$, $X_i - X_j$ is oriented into $X_i \rightarrow X_j$ if X_k and X_l are not adjacent.

The PC-algorithm has been shown to be consistent in high-dimensional settings (Kalisch & Buehlmann, 2007), but poorly robust since results are impacted by the variable ordering. The variable ordering determines which pair of nodes is tested first, and thus which edges are removed first and so on. This order dependence impacts robustness of the results in high-dimensional settings. Two approaches have been suggested to cope with the order dependence

implemented in the step 1 of the PC-algo: the conservative PC-algorithm and the PC-stable [34,35]. The PC-stable is implemented in R software in the pcalg package [36].

2.2.2 The chronological order PC-algorithm

Structure learning algorithms have been developed to learn the structure of time-fixed covariates. As we have shown previously [12], when applying PC-algorithm to time-dependent exposures, the estimated CPDAG could have wrongly directed edges in terms of temporality. Therefore we have proposed the Chronological Order PC-algorithm (COPC-algorithm) which is based on the PC-stable to cope with time-dependent exposures exploiting temporal constraint in discrete time setting. Using a detailed simulation study, we have shown in the context of repeated measurements that CPDAGs estimated with COPC-algorithm were closer to the “true” CPDAG than CPDAGs using PC-stable.

2.2.3 COPC-algorithm and vector autoregressive (VAR) model

Our initial COPC-algorithm makes no assumptions about the “true” DAG (Figure 1a). When dealing with repeated measures one could assume that there exists a pattern across time such as in Figure 1b. This assumption refers to the vector autoregressive model (VAR) used to model time series with DAGs (Moneta, 2008).

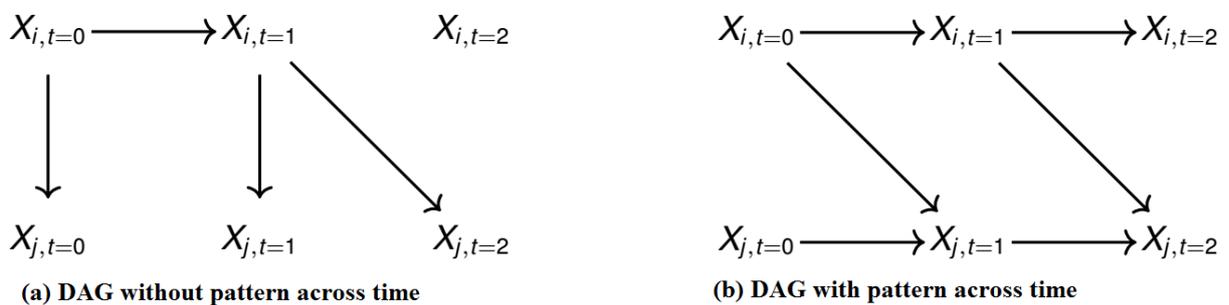


Figure 1: Illustration of two possible assumptions about the true DAG with repeated measures.

The VAR model describes the evolution of p variables across time as a linear function of their present and past values. We denote l as the time lag of the model and the representation of a VAR (l) as:

$$(4) \quad Y_t = d + A_0 Y_t + A_1 Y_{t-1} + A_2 Y_{t-2} + \dots + A_l Y_{t-l} + \varepsilon_t,$$

where $Y_t = \{y_{1,t}, y_{2,t}, \dots, y_{p,t}\}$ is the vector of observation at time t , d is a vector of p constants, A_l is the $p * p$ matrix of coefficients of the lag l and $\varepsilon_t = \{\varepsilon_{1,t}, \varepsilon_{2,t}, \dots, \varepsilon_{p,t}\}$ is the vector of error terms. Specifying a VAR (l) model means that only variables measured up to l are in the linear function. The class of DAGs modelling the *vector autoregressive* (VAR) assumption has been called *Dynamic Bayesian Network* (DBN). They are represented by two components which are the *initial* and *transition* model illustrated in Figure 2. The *initial* model represents the DAG at $t = 0$ represented by the initial joint distribution $f(X[t = 0])$. The *transition* model represents the DAG at a time slices t to $t+l$ (i.e. A_1 for the *transition* model between t to $t+1$). We will assume in the following paragraphs a VAR model with a time lag $l = 1$ with no intra time-slice edges.

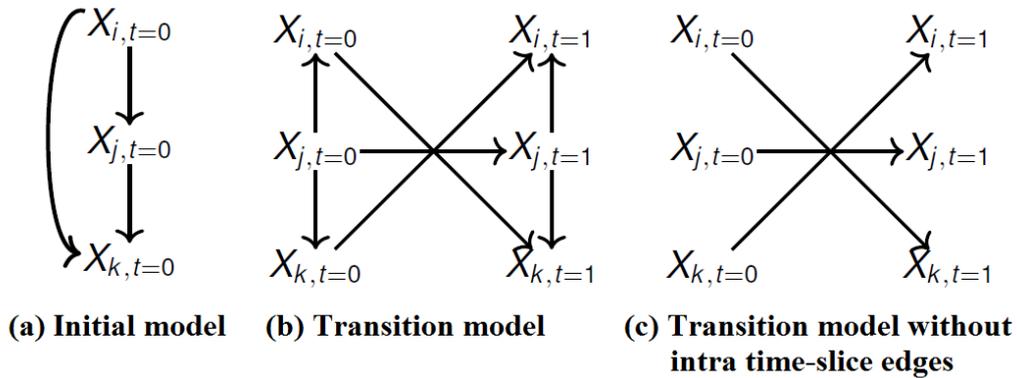


Figure 2: Illustration of a dynamic Bayesian network (DBN) with the initial model in (a), the *transition* model in (b) and the same *transition* model with only inter time-slice edges.

To allow the COPC-algorithm to handle the discovery of such DBN, we have added a final step after having oriented the last edges. This step consists on identifying a pattern inside the output graph and generalizing it to the whole graph (sketch of the added step is given in algorithm 2).

Given T the number of visits, let $T - 1$ be the total number of possible edges between $X_{i,t}$ and $X_{j,t+1}$ and F the number of observed edges between $X_{i,t}$ and $X_{j,t+1}$. Basically, for each pair of variables (X_i, X_j) in the resulting DAG, if there are more edges between F than the half of $(T - 1)$, then the algorithm forces the presence of an arrow between $X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1}$ at each time slice, otherwise it deletes all existing arrows between $X_{i,t}$ and $X_{j,t+1}$ at each time slice.

Algorithm 2: Sketch of the added final step of COPC-algorithm for VAR models

Input: DAG \widehat{G}

1: For every pair (X_i, X_j) in the dag \widehat{G} do

2: let F be the total number of arrows between $X_{i,t}$ and $X_{j,t+1}$

3: If $F \geq ((T - 1)/2)$ then for every time slice a directed edge is forced between $X_{i,t}$ and $X_{j,t+1}$ such as $X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1}$ else

4: for every time slice an absence of an edge is forced between $X_{i,t}$ and $X_{j,t+1}$ such as $X_{i,t} \emptyset X_{j,t+1}$

Output: DBN \widehat{G}

When assuming the “true” DAG follows a VAR model with no intra time slice edges implies that the outputted graph is not a CPDAG but a DAG. Indeed, assuming no intra time slice edges means that the only possible edges are between two time slices (i.e. $X_{j,t} \rightarrow X_{i,t+1}$ as in Figure 2c). Therefore when directing edges from the learned skeleton, all edges will be directed using temporal constraint and thus the final graph is no more a CPDAG because the absence of bidirected edges. This modification is referred as *Dynamic COPC* (DynCOPC).

2.3 Integrating the expert’s knowledge

2.3.1 Expert’s opinions notation

In this study we assumed a VAR model with no edges between variables measured at the same time t . This led to have only directed edges in the *transition* model such as $X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1}$. A fixed ordering over the nodes has been also assumed; and so a fixed ordering over the pairs. In a single time point graph with n nodes, the number of pairs is given by $N = \frac{n(n-1)}{2}$. When considering two time points, having $X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1}$ differs from $X_{j,t} \rightarrow X_{i,t+1}$, the total number

of pairs is given by $N = n(n - 1)$ and the set of total ordered pairs is noted \mathbf{P} . In our framework we assumed we had several numbers of experts (noted R) that could give a priori information on all or a small part of pairs.

Each expert k gives an opinion on the pair l that he knows as a probability of having a connection $p_{\rightarrow}^{kl} = p(X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1})$ or not $p_{\emptyset}^{kl} = p(X_{i,t} \emptyset X_{j,t+1})$. For each pair, if $p(X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1})$ is given by the expert, then $p(X_{i,t} \emptyset X_{j,t+1}) = 1 - p(X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1})$. Afterwards the opinions of each pair for all experts are summarized in the set \mathbf{O} of dimension $R \times N$ such as $\mathbf{O} = \{o_1^1, \dots, o_l^k, \dots, o_N^R\}$, where o_l^k represents the opinion for the l^{th} pair for the k^{th} expert with $o_l^k = \{p_{\rightarrow}^{kl}, p_{\emptyset}^{kl}\}$ if an opinion is provided and $o_l^k = \emptyset$ if not.

Finally, opinions from all experts are merged into another set by computing the median of all p_{\rightarrow}^{kl} and p_{\emptyset}^{kl} with p_{\rightarrow}^{kl} and p_{\emptyset}^{kl} not empty. The new created set is then defined as $\mathbf{I} = \{i_1, \dots, i_N\}$ where $i_l = \{p_{\rightarrow}^l = \text{median}(p_{\rightarrow}^{kl}), p_{\emptyset}^l = \text{median}(p_{\emptyset}^{kl})\}$ and $i_l = \emptyset$ if none opinions were provided for the pair l .

2.3.2 Integrating expert's opinion in the COPC-algorithm

We propose to use the expert's opinion as hard constraints in the *transition* model of the DBN. We use the set \mathbf{I} during the learning of the skeleton. We will look at each element of \mathbf{I} and create the set \mathbf{C} of constraints using algorithm 3, that we will use to learn the skeleton. Basically from the non-empty elements of the set \mathbf{I} , we create a set \mathbf{C} of constraints based on Bernoulli's process which will lead us to force or remove an edge from the final graph.

Algorithm 3: Sketch of the conversion from the set of experts' opinions \mathbf{I} to the set of opinions' constraints \mathbf{C}

Input: Set of experts' opinions \mathbf{I}

- 1: **For** every pair l in \mathbf{I} **do**
 - 2: **If** $i_l \neq \emptyset$
 - 3: **If** $\max(i_l) = p_{\rightarrow}$ **then**
 - 4: **If** $\text{Bernoulli}(p_{\rightarrow}) = 1$ **then** $c_l = \{p_{\rightarrow} = 1, p_{\emptyset} = 0\}$
 - 5: **Else** $c_l = \{p_{\rightarrow} = 0, p_{\emptyset} = 1\}$
 - 6: **Else If** $\text{Bernoulli}(p_{\emptyset}) = 1$ **then** $c_l = \{p_{\rightarrow} = 0, p_{\emptyset} = 1\}$
 - 7: **Else** $c_l = \{p_{\rightarrow} = 1, p_{\emptyset} = 0\}$
-

8: $c_l = \emptyset$

Output: C

The set C represents the constraints derived from experts' opinions that can be described as $C = \{c_1, \dots, c_N\}$ where $c_l = \{p_{\rightarrow} = 1, p_{\emptyset} = 0\}$ if the opinions led to force the presence of the edge, $c_l = \{p_{\rightarrow} = 0, p_{\emptyset} = 1\}$ if the opinions led to remove the edge and $c_l = \emptyset$ if any opinions were provided.

Once we compute the set C , we can easily restrict the algorithm to learn the skeleton using algorithm 4 which is a modification of the step 1 of the COPC-stable itself derived from PC-stable [35].

The algorithm works as follows: the original version of the algorithm would have started with a complete undirected graph. However as we assume a first order VAR model, it starts with an undirected graph such as in Figure 3b. Then by exploiting C , we remove edges according to expert's opinion and we then reduce the space of search from step 2 to obtain a sparser undirected graph such as Figure 3c. The modification continues on step 8 of algorithm 4 where we restrict the search over the pairs in C that did not have any opinions ($c_l = \emptyset$). Pairs in C that are independent are removed from the search at step 2 and remaining pairs with a probability $p_{\rightarrow} = 1$ will not be tested. This step leads that pairs with a probability of $p_{\rightarrow} = 1$ to be in the final graph. We refer to these methods as $\text{COPC}_{\text{expert}}$ and dynamic $\text{COPC}_{\text{expert}}$ ($\text{DynCOPC}_{\text{expert}}$).

Algorithm 4: Sketch of the first step of the $\text{COPC}_{\text{expert}}$

Input: The set of ordered pairs P , significance parameter α , the set of expert's constraint C

1: Form an undirected graph G that respects a time lag of 1 with no edges between variables of a same time t as in Figure 3b

2: **For** every pair l in C **do**

If $c_l = \{p_{\rightarrow} = 0, p_{\emptyset} = 1\}$ **then** remove the edge in G for the l^{th} pair of C such as $X_{i,t} \emptyset X_{j,t+1}$
at each time lag

end

3: $b = -1$

4: **Repeat**

5: $\mathbf{b} = \mathbf{b} + \mathbf{1}$

6: **For** all nodes $\mathbf{X}_{i,t}$ **do**

$\mathbf{a}(\mathbf{X}_{i,t}) = \mathbf{adj}(\mathbf{X}_{i,t}, \mathbf{G})$, where $\mathbf{a}(\mathbf{X}_{i,t})$ is the set of all adjacent nodes of $\mathbf{X}_{i,t}$ in \mathbf{G}

End

7: **Repeat**

8: Using \mathbf{P} , select a (new) pair $l(\mathbf{X}_{i,t}, \mathbf{X}_{j,t+1})$ that is adjacent in \mathbf{G} satisfying

$|\mathbf{a}(\mathbf{X}_{i,t}) \setminus \mathbf{X}_{j,t+1}| > \mathbf{b}$ and $\mathbf{c}_l = \emptyset$

9: **Repeat**

10: Choose a (new) set $\mathbf{S} \subseteq \mathbf{a}(\mathbf{X}_{i,t}) \setminus \{\mathbf{X}_{j,t+1}, \mathbf{X}_{k,t'}\}$ with $|\mathbf{S}| = \mathbf{b}$ and $\mathbf{t}' > \mathbf{t} + \mathbf{1} > \mathbf{t}$

11: **If** $\mathbf{X}_{i,t}$ and $\mathbf{X}_{j,t+1}$ are conditionally independent given \mathbf{S} **then**

 Remove edge $\mathbf{X}_{i,t} - \mathbf{X}_{j,t+1}$ from \mathbf{G}

 Let \mathbf{S}_{sep} be the separation set $\mathbf{S}_{sep}(\mathbf{X}_{i,t}, \mathbf{X}_{j,t+1}) = \mathbf{S}$

12: **Until** $\mathbf{X}_{i,t}$ and $\mathbf{X}_{j,t+1}$ are no longer adjacent or all $\subseteq \mathbf{a}(\mathbf{X}_{i,t}) \setminus \{\mathbf{X}_{j,t+1}, \mathbf{X}_{k,t'}\}$ with $|\mathbf{S}| = \mathbf{b}$ and $\mathbf{t}' > \mathbf{t} + \mathbf{1} > \mathbf{t}$ have been tested

13: **Until** all ordered pairs of adjacent nodes $\mathbf{X}_{i,t}, \mathbf{X}_{j,t+1}$ with $|\mathbf{a}(\mathbf{X}_{i,t}) \setminus \mathbf{X}_{j,t+1}| > \mathbf{b}$ have been tested

14: **Until** all pairs of adjacent nodes $\mathbf{X}_{i,t}, \mathbf{X}_{j,t+1}$ satisfy $|\mathbf{a}(\mathbf{X}_{i,t}) \setminus \mathbf{X}_{j,t+1}| \leq \mathbf{b}$

Output $\mathbf{G}, \mathbf{S}_{sep}$

Example 1: Let Figure 3a be the “true” DAG, Figure 3b the undirected graph formed at step 1 of algorithm 4 and $\mathbf{C} = \{X_{i,t}, X_{i,t+1} = \emptyset; X_{i,t}, X_{j,t+1} = \{1,0\}; X_{i,t}, X_{k,t+1} = \emptyset; X_{j,t}, X_{j,t+1} = \emptyset; X_{j,t}, X_{i,t+1} = \{0,1\}; X_{j,t}, X_{k,t+1} = \emptyset; X_{k,t}, X_{k,t+1} = \emptyset; X_{k,t}, X_{i,t+1} = \{0,1\}; X_{k,t}, X_{j,t+1} = \emptyset\}$ the expert’s opinion.

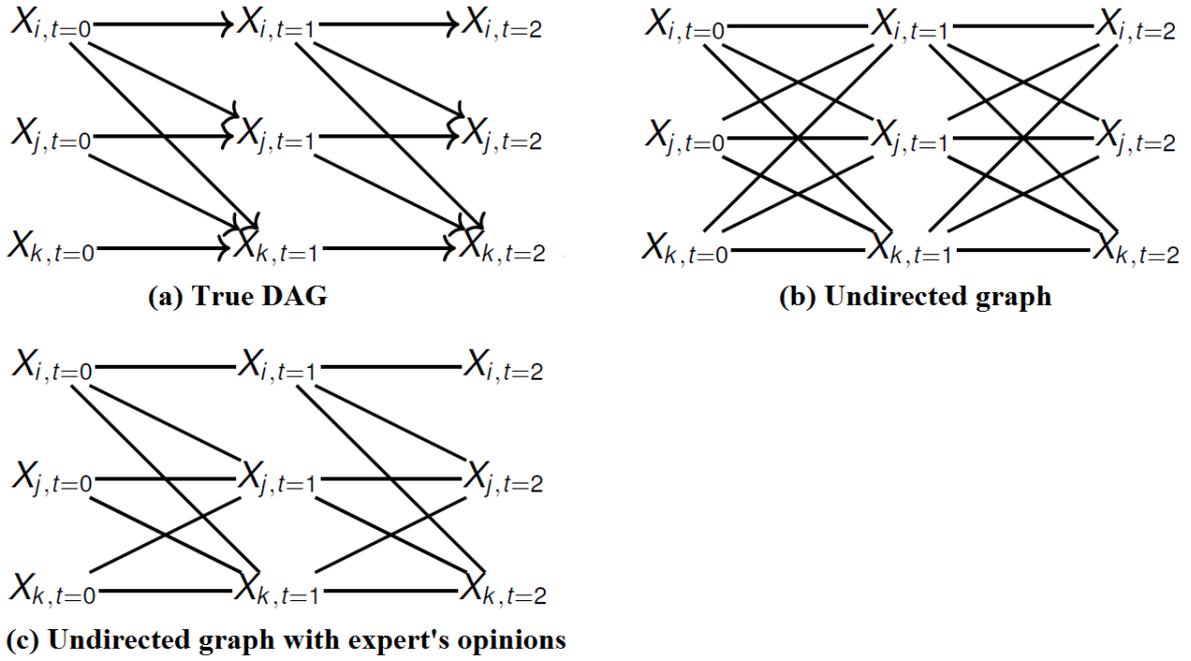


Figure 3: Illustration of the example 1 with the true DAG in (a), the undirected graph that fits a first order VAR model in (b) and the undirected graph obtained based on restrictions given by the experts.

3 Simulations

To measure the efficiency of our new algorithm and to attest the usefulness of a priori expert's knowledge as hard constraint, we ran a bench of simulations. We assumed that a group of experts with different levels will give their opinions about a percentage of the total information available. Then we compared COPC , $\text{COPC}_{\text{expert}}$, DynCOPC and $\text{DynCOPC}_{\text{expert}}$. All analyses were performed using R 3.4.3; all modifications of the PC-algorithm were based on the `pcalg` package [36].

3.1 Expert's opinion

In order to capture the effect of different level of expertise we simulated several levels of expertise such as *bad* and *perfect*, modelled by two parameters for each expert k :

- $\pi_{1,k}$: the probability of finding the true directed edge
- $\pi_{2,k}$: the probability of finding the true absence of edge

Table 1 : Lower and upper bounds of the parameters π_1 and π_2 for each level of expert.

labels	Minimum π_1, π_2	Maximum π_1, π_2
<i>bad</i>	0.05	0.4
<i>perfect</i>	1	1

Following table 1, each expert's parameters were obtained using a uniform distribution such as

- $\pi_{1,k} = U(\min(\pi_1), \max(\pi_1))$
- $\pi_{2,k} = U(\min(\pi_2), \max(\pi_2))$

Setting such bounds of π_1, π_2 for bad experts make them worst than randomness. For each pair $X_{i,t}, X_{j,t+1}$ evaluated by an expert, according to his level, the probabilities p_{\rightarrow} and p_{\emptyset} were attributed in the following way: if there is an edge between $X_{i,t}, X_{j,t+1}$ in the “true” DAG then

$$(5) \quad p(X_{i,t}, X_{j,t+1}) = \{p_{\rightarrow} \in [\min(\pi_1), \max(\pi_1)], p_{\emptyset} = 1 - p_{\rightarrow}\},$$

While if there is no edge between $X_{i,t}, X_{j,t+1}$ in the “true” DAG then

$$(6) \quad p(X_{i,t}, X_{j,t+1}) = \{p_{\rightarrow} = 1 - p_{\emptyset}, p_{\emptyset} \in [\min(\pi_2), \max(\pi_2)]\}.$$

Obviously for the “perfect” expert, true probabilities will always be 1.

3.2 Set-up

We generated random weighted DAGs with a given number of variables p per visit, a given number of visits T corresponding to measurements of these variables. To simulate collinearity

between repeated measures, we generated the repeated covariates data from a multivariate distribution that uses an autoregressive model for the correlation between biomarkers:

$$X \sim N \left(\mu = \begin{pmatrix} \mu_1 \\ \vdots \\ \mu_p \end{pmatrix}, \Sigma = \begin{pmatrix} \rho^0 \sigma^2 & \dots & \rho^T \sigma^2 \\ \vdots & \ddots & \vdots \\ \rho^T \sigma^2 & \dots & \rho^0 \sigma^2 \end{pmatrix} \right),$$

where ρ is the correlation between biomarkers. We choose to set $\mu=0$, $\sigma^2=1$ and vary ρ from 0.5 to 0.7. We also tried to evaluate the importance of expert's level by testing groups of 10 experts with different levels which were *bad* and *perfect*. We simulated different scenarios with a fix number of variables equal to 20, varying the number of visits varying from 4 to 8 and the significance parameter α from 0.01 to 0.05. The number of observations was settled to 50 to be realistic relatively to our observational situations. We assumed that experts could not give information on all pairs so we limited the percentage of given opinions from 5% to 40% of total information. To evaluate the recovery of CPDAGs, we could use the Structural Hamming Distance (SHD) proposed by [31] or its extension to DBN [38] in case of repeated measures. But since we want to compare a *static* DAG that includes a temporal constraint to DBN, we compared the capacity of recovering the true DAG using the Hamming distance described by [39] which is a score to evaluate the structural distance from an estimated graph to a true graph. Since the output of our method is a DAG without intra slice edges, an edge could only follow the temporal constraint. To compare a DBN and a *static* BN, we “unrolled” the DBN and the Hamming distance was calculated as follows: Hamming distance was incremented when there was a wrong connection (i.e. there was an arrow in the estimated DAG that was absent in the true DAG), and a missed edge (i.e. there was no arrow in the estimated DAG that was present in the true DAG). Moreover as the Hamming distance rises naturally with the number of visits, in order to compare the results between the visits, we standardized the Hamming distance by dividing the value of Hamming distance by the number of visits.

4 Results

The results presented in table 2 are the standardised hamming distance. Since the differences of the standardized Hamming distance did not vary for the significance parameter α , we only presented results for $\alpha= 0.05$. The amount of experts' opinions varies from 5% to 40% of the total percentage of possible pairs of variables; which corresponds to provide 20 to 160 pairs of variables by the experts.

The results of Hamming distance showed that DynCOPC obtained lower Hamming distance values compared to COPC with and without expert's opinions despite all other scenarios. Also the Hamming distance among both algorithms increased with the number of visits. However, DynCOPC_{expert} got equivalent Hamming distance with 8 visits than COPC_{expert} with only 4 visits (34, 27 versus 37, 25 with a 5% of a priori expert's opinion).

For *perfect* experts, adding 5% or 40% a priori knowledge resulted in reducing the Hamming distance in both algorithms. The reduction of Hamming distance was more substantial when using 40% of a priori information.

For *bad* experts, it led to an increase of the Hamming distance. Nevertheless we noticed that even with *bad* opinions, the DynCOPC_{expert} got better or similar results than COPC_{expert} with *perfect* opinions when using 5% of a priori information (22, 16 versus 25 with 4 visits and 34, 27 versus 34 with 8 visits).

Table 2: Average standardized Hamming distance according to the different algorithms over 500 random DAGs with 20 nodes with $\alpha=0.05$. Bold and underlined values report standardized Hamming distance smaller than COPC or DynCOPC respectively.

T	Expert's opinion	Level	COPC Algo (sd)	DynCOPC Algo (sd)	COPC _{exp} Algo (sd)	DynCOPC _{exp} Algo (sd)
4	5%	<i>bad</i>	26 (4)	17 (3)	37 (4)	22 (4)
		<i>perfect</i>			25 (4)	<u>16</u> (4)
	40%	<i>bad</i>	26 (4)	17 (3)	107 (5)	56 (4)
		<i>perfect</i>			<u>16</u> (3)	<u>11</u> (2)
8	5%	<i>bad</i>	35 (4)	28 (3)	47 (4)	34 (3)
		<i>perfect</i>			34 (4)	<u>27</u> (3)
	40%	<i>bad</i>	35 (4)	28 (3)	127 (6)	71 (5)
		<i>perfect</i>			<u>22</u> (3)	19 (3)

Figure 4 shows the evolution of the standardized Hamming distance of both algorithms according to the percentage of a priori information used. We can see that DynCOPC_{expert} using *bad* a priori information performs better than COPC and COPC_{expert} with *perfect* information when using from 5% to 7%. COPC_{expert} with *perfect* a priori information never performed better than DynCOPC_{expert} with *perfect* a priori information and had a lower Hamming distance than DynCOPC without a priori information only when using 40% of expert's opinion.

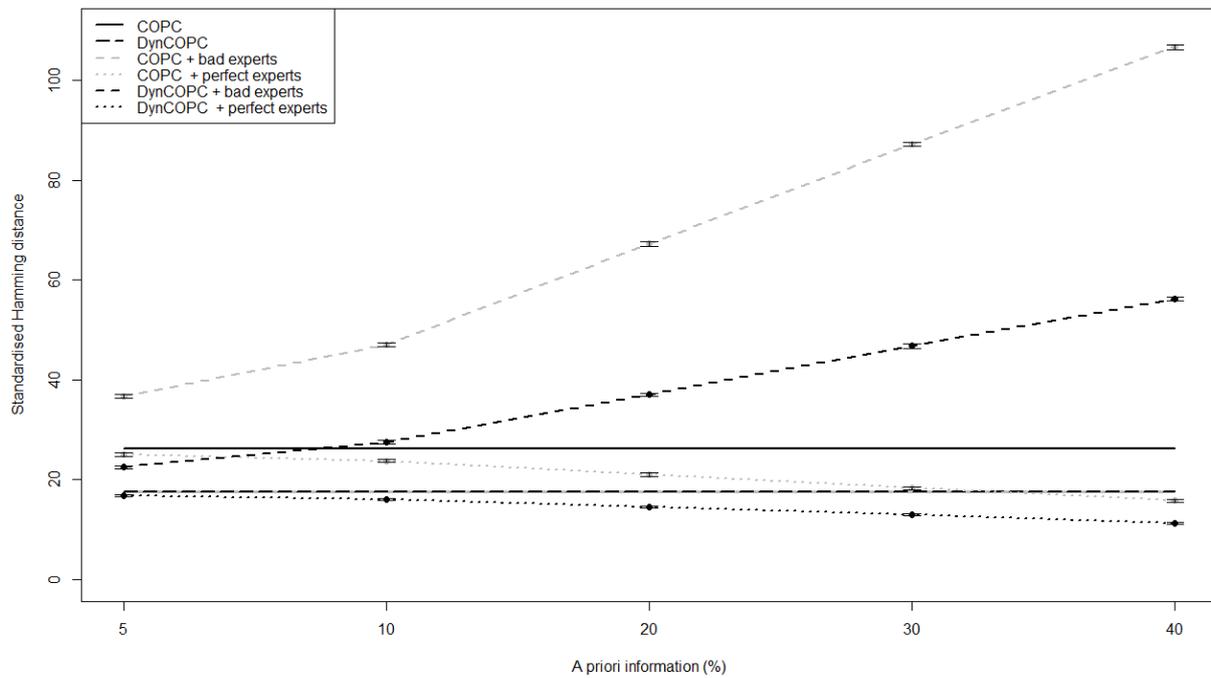


Figure 4: Standardized Hamming distance for COPC and DynCOPC according to the percentage of expert's a priori information used. Grey area represents 95% confidence interval for COPC and DynCOPC standardized Hamming distance without a priori information.

To investigate the errors produced by the set of expert's opinion, we resumed the input opinions in table 3. As expert *perfect* experts had a 100% of true directed and removed edges. For *bad* experts, they had a good cover of directed edges when giving only 5% of a priori information (at least equal to 60%); whereas when giving 40% of a priori information, they had a poor cover ($\approx 20\%$). Finally *bad* experts had a good recover for removed edges (at least 60%) regardless of the percentage of a priori information.

Table 3: Standardized average number and percentage of (true) directed and (true) removed edges by expert’s constraint.

T	Expert’s opinion	Level	Directed edges	True directed edges (%)	Removed edges	True removed edges (%)
4	5%	<i>bad</i>	25	15 (60)	4	3 (75)
		<i>perfect</i>	17	17 (100)	13	13 (100)
	40%	<i>bad</i>	96	18 (19)	33	23 (69)
		<i>perfect</i>	29	29 (100)	100	100 (100)
8	5%	<i>bad</i>	29	18 (64)	5	3 (60)
		<i>perfect</i>	20	20 (100)	15	15 (100)
	40%	<i>bad</i>	112	21 (19)	39	27 (69)
		<i>perfect</i>	33	33 (100)	117	117 (100)

5 Discussion

In this article we proposed a method to integrate expert’s opinion in causal learning methods such as *constraint-based* algorithms in the case of repeated and multi-dimensional settings which has not been done until now, to our knowledge. The framework is built by translating expert’s opinion in constraints used in the algorithm. Giving multiple experts’ opinions and their uncertainties, it will return a set of constraints that will be used in the algorithm. These constraints could either force the presence of an edge or force the removal of it. In fact we proposed here two algorithms in the case of repeated and multi-dimensional settings, one that follows the VAR assumption with a single pattern across time (DynCOPC) and one that does not (COPC). Since the VAR assumption corresponds to a specific case for repeated measures, we have based our simulations on this. The COPC can then recover a more general pattern in repeated measures while DynCOPC is defined only for VAR assumption.

A priori experts' information in structure learning methods has mainly be used but in low-dimensional setting [7,40,41]. In the case of large number of variables, it is difficult to assume that all a priori information is known and that only a certain percentage of opinions can be given. Therefore we explored the incorporation of a priori information from 5% to 40%.

We have shown that when using only 5% of total information as a priori constraints, it was possible to reduce the Hamming distance for *perfect* experts compared to both versions of algorithms without a priori information. The reduction of the Hamming distance was more important with the percentage of a priori information. However in real situations, we expect that it is more realistic to assume that expert will give a small percentage of opinions, close to 5% of total a priori information rather than 40% or more.

The ways of integrating expert's knowledge in structure learning methods has been intensively studied [32,42–47]. Meek proposed to integrate the expert knowledge after the learning process to complete it and helping to orient undirected edges. In the case where the expert knowledge would contradict the results obtained from the data, the results obtained with data prevail over the expert knowledge. So in this implementation, the expert knowledge is not used a priori but a posteriori. Tan proposed a method to integrate expert knowledge as a modification of the significance parameter α in the PC-algorithm [44]. However the calculation was based on a “trust” parameter of the given information that is difficult to estimate in a real situation. Richardson focused on how to merge properly opinions from different experts in the case of *score-based* methods [45]. Of note, several opinions on a same pair of variables can be contradictory. In our work we calculated the median of all probabilities but it is possible in a further work for example to weight experts' opinions according to expert confidence in their opinion.

Recently Amirkhani added some errors in the given opinions in *score-based* method by simulating the bad, mediocre and good experts [7]. But finally each expert regardless of his level had the same probability to give wrong or correct information about a pair of variables.

While in our method we simulated experts with different level but with a range of probabilities when giving information about a pair of variables.

The assumptions of our methods are well defined. We supposed to have Gaussian covariates measured at a discrete time interval. Also to simplify the incorporation of expert's opinions, we made the assumption that the true DAG had a unique pattern across time (first order VAR model) and that expert's beliefs are also constant across time. This may be true in economics where the VAR model is widely used but medicine and biology are known to be much more complex. For example [48] showed that the T cell activation was determined by the number of T cell receptor (TCR). They observed that T cells responded only when the number of triggered TCR reached a number of 8000, meaning that when the number of TCR was below this threshold, the T cells were inactive. This illustrates clearly that the T cells activations and responses are varying within time and that a dynamic Bayesian network may not be suitable to model this kind of pathway.

We also considered that there were no edges between variables measured at the same time t . The interpretation of such an edge differs from an edge between time t and t' . If we refer to Allen's theory [49], edges between variables measured at a same time t can only equal, overlap or meet each other; so the establishment of the dependence between $X_{i,t}$ and $X_{j,t}$ is much more complex than just a test. Therefore in this study we focused on relations where X_i occurs strictly before X_j .

Our method to convert experts' opinions as constraints is given in algorithm 3. Using the Bernoulli's process makes it nondeterministic and thus, repeating it on a same set I will give different sets of constraints C . We choose to focus on this kind of approaches rather than deterministic ones because restricting the opinions probabilities to a single threshold reduces the variability of a given opinion. In such approaches, where different models can be obtained from the changes of the set C ; further work can be done by developing methods that combine

them and get a better graph. In parallel, learning Bayesian network was not only for learning the dependences between variables but also for estimating causal effects.

Most of the methods integrating a priori information check whether the opinions fit the data, and reject them if not. Our method does not check whether the expert opinion is substantiated by the data or contradicts the data. In a domain where the biomarkers are strongly correlated (i.e. the cells of the immune system), if a biomarker has a mediated effect on another, the algorithm would associate them wrongly and vice versa due to lack of power. Using hard constraints is then, the only way to avoid false positives relations under the assumption that the information is correct. This implies that we collaborate with high level experts. Being a *bad* expert does not mean that the expert does not know, but it is rather an expert that will put a strong probability on a false relation. In the context of immuno-oncology, having *bad* experts or wrong a priori information is unlikely since the experts are generally highly renowned in their fields and their knowledge is derived from in-vitro experiments, fundamental knowledge about immunology where the level of evidence is strong.

In addition, one could note that the hard constraints are inherent to the field of immunology. Only known immunological biomarkers are measured and biomarkers which have a potential causal effect according to previous knowledge are much more susceptible to be analysed. Since this selection of immunological biomarkers of interest is inherent to the field and can be seen as hard constraint, it is somewhat logical to integrate a priori knowledge as hard constraints.

In this study we choose to use expert's opinions as a priori information but it exists other sources than can be used as a priori information. In immunology, experimental studies such as in vitro studies are available, or machine learning methods allow to learn relations by searching into the bibliography. Integrate such information in our method can be done by considering it directly in the set of constraints C .

Non-experimental studies are of interest for identifying candidate biomarkers from large number of measured variables. Of note, these variables could be highly correlated as are the

immunological markers of the immune system cells. In previous work, biomarkers have been identified in the context of observational studies with a large number of variables using causal inference [50]. The principle is to learn a CPDAG (Completed partially DAG) and then estimated causal effects based on the estimated graph using *do-calculus* [51]. In the context of immuno-oncology, a priori information is available based on renowned experts or experimental results to improve the learning of the CPDAG, and so the estimated causal effects. But when data follows VAR assumption, the classical definition of causality does not apply and the Granger causality has to be applied [52,53].

6 Conclusions

We presented in this paper an original and efficient method to integrate a priori expert knowledge in *constraint-based* structure learning algorithms on repeated measures. In fact, it allows taking into account opinions from several experts in the context of repeated measures and then converting them into hard constraints that modified the output of the final graph. It led to a reduced searching space and a better recovery of the true structure in terms of Hamming distance with both versions of algorithms COPC and DynCOPC when using at least 5% of total information as a priori. Our method is new since the constraints are not checked with the data for letting opinions contradict the data. This is pertinent when the data are strongly correlated: only the hard constraints can be used to recover the true structure since false positive association can arise from the data in lack of these hard constraints.

In a further work we want to apply this method to immunological data after having integrated a range of highly renowned experts and a priori information based on experimental studies as input and implementing the Granger causality to estimate causal effects in the context of longitudinal data and identify biomarkers that are associated with treatment response or toxicity

of immunotherapies. Other future works that can be done such as the improvement of merging expert's opinions, the merging of different graphs obtained by varying C .

Acknowledgements

This work is part of a PhD thesis funded by Université Paris Sud.

Competing interests

The authors declare that they have no competing interests.

Authors' contributions

VA, PL, SM, EM have conceived the statistical work, VA has drafted the manuscript. All authors have critically reviewed the manuscript.

References

- [1] Petousis P, Han SX, Aberle D, Bui AAT. Prediction of lung cancer incidence on the low-dose computed tomography arm of the National Lung Screening Trial: A dynamic Bayesian network. *Artif Intell Med* 2016;72:42–55. doi:10.1016/j.artmed.2016.07.001.
- [2] Kocadağlı O, Aşıkil B. Nonlinear time series forecasting with Bayesian neural networks. *Expert Syst Appl* 2014;41:6596–610. doi:10.1016/j.eswa.2014.04.035.
- [3] Dabrowski JJ, Beyers C, de Villiers JP. Systemic banking crisis early warning systems using dynamic Bayesian networks. *Expert Syst Appl* 2016;62:225–42. doi:10.1016/j.eswa.2016.06.024.
- [4] Spirtes P, Glymour C, Scheines R. *Causation, Prediction and Search*. 2nd ed. MIT Press; 2000.
- [5] Heckerman D, Geiger D, Chickering DM. Learning Bayesian Networks: The Combination of Knowledge and Statistical Data. *Mach Learn* 1995;20:197–243. doi:10.1023/A:1022623210503.
- [6] Friedman N, Nachman I, Peér D. Learning Bayesian Network Structure from Massive Datasets : The “Sparse Candidate” Algorithm. *Proc Fifteenth Conf Uncertain Artif Intell* 1999;0:206–15. doi:no DOI, URL correct.
- [7] Amirkhani H, Rahmati M, Lucas PJF, Hommersom A. Exploiting Experts’ Knowledge for Structure Learning of Bayesian Networks. *IEEE Trans Pattern Anal Mach Intell* 2017;39:2154–70.

doi:10.1109/TPAMI.2016.2636828.

- [8] Ben Messaoud M, Leray P, Ben Amor N. Integrating Ontological Knowledge for Iterative Causal Discovery and Visualization. *Lect Notes Comput Sci (Including Subser Lect Notes Artif Intell Lect Notes Bioinformatics)* 2009;5590 LNAI:168–79. doi:10.1007/978-3-642-02906-6_16.
- [9] Masegosa AR, Moral S. An interactive approach for Bayesian network learning using domain/expert knowledge. *Int J Approx Reason* 2013;54:1168–81. doi:10.1016/j.ijar.2013.03.009.
- [10] Sousa HS, Prieto-Castrillo F, Matos JC, Branco JM, Lourenço PB. Combination of expert decision and learned based Bayesian Networks for multi-scale mechanical analysis of timber elements. *Expert Syst Appl* 2018;93:156–68. doi:10.1016/j.eswa.2017.09.060.
- [11] de Campos LM, Castellano JG. Bayesian network learning algorithms using structural restrictions. *Int J Approx Reason* 2007;45:233–54. doi:10.1016/j.ijar.2006.06.009.
- [12] Asvatourian V, Coutzac C, Chaput N, Robert C, Michiels S, Lanoy E. Estimating causal effects of time-dependent exposures on a binary endpoint in a high-dimensional setting. *BMC Med Res Methodol* 2018:1–12. doi:10.1186/s12874-018-0527-5.
- [13] Dean T, Kanazawa K. A model for reasoning about persistence and causation. *Comput Intell* 5(3) 1989;1:142–50.
- [14] Trabelsi G, Leray P, Ben Ayed M, Alimi AM. Dynamic MMHC: A Local Search Algorithm for Dynamic Bayesian Network Structure Learning. *Twelfth Int Symp Intell Data Anal* 2013:392–403. doi:10.1007/978-3-642-41398-8_34.
- [15] Moneta A, Chlaß N, Entner D. Causal Search in Structural Vector Autoregressive Models. *Jmlr* 2011;12:95–118.
- [16] Chu T, Glymour C. Search for Additive Nonlinear Time Series Causal Models. *J Mach Learn Res* 2008;9:967–91.
- [17] Opgen-Rhein R, Strimmer K. Learning causal networks from systems biology time course data: An effective model selection procedure for the vector autoregressive process. *BMC Bioinformatics* 2007;8:1–8. doi:10.1186/1471-2105-8-S2-S3.
- [18] Dojer N, Gambin A, Mizera A, Wilczyński B, Tiuryn J. Applying dynamic Bayesian networks to perturbed gene expression data. *BMC Bioinformatics* 2006;7:1–11. doi:10.1186/1471-2105-7-249.
- [19] Murphy KP. *Dynamic Bayesian Networks: Representation, Inference and Learning*. University of California, 2002. doi:10.1016/j.dss.2003.08.004.
- [20] Vinh NX, Chetty M, Coppel R, Wangikar PP. Local and Global Algorithms for Learning Dynamic Bayesian Networks. *2012 IEEE 12th Int Conf Data Min* 2012:685–94. doi:10.1109/ICDM.2012.18.
- [21] Robert C, Thomas L, Bondarenko I, O’Day S, Weber J, Garbe C, et al. Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *N Engl J Med* 2011;364:2517–26. doi:10.1056/NEJMoa1104621.
- [22] Schadendorf D, Hodi FS, Robert C, Weber JS, Margolin K, Hamid O, et al. Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *J Clin Oncol* 2015;33:1889–94. doi:10.1200/JCO.2014.56.2736.
- [23] Scutari M, Denis JB. *Bayesian Networks - With Examples in R*. Chapman and Hall; 2015. doi:10.1145/1859204.1859227.

- [24] Pearl J. Causal diagrams for empirical research. *Biometrika* 1995;82:669–88. doi:10.1093/biomet/82.4.669.
- [25] Verma T, Pearl J. Equivalence and synthesis of causal models. *Proc Sixth Conf Uncertain Artif Intell* 1991:200–27.
- [26] Chickering DM. Optimal Structure Identification With Greedy Search. *J Mach Learn Res* 2002;1:507–54. doi:10.1162/153244303321897717.
- [27] Andersson SA, Madigan D, Perlman MD. A characterization of Markov equivalence classes for acyclic digraphs. *Ann Stat* 1997;25:505–41. doi:10.1214/aos/1031833662.
- [28] Drton M, Maathuis MH. Structure Learning in Graphical Modeling. *Annu Rev Stat Its Appl* 2016. doi:10.1146/annurev-statistics-060116-053803.
- [29] Maathuis MH, Nandy P. A review of some recent advances in causal inference. *Handb. big data*, Chapman and Hall; 2016.
- [30] Daly R, Shen Q, Aitken S. Learning Bayesian Networks: Approaches and Issues. *Knowl Eng Rev* 2011. doi:10.1017/S0269888910000251.
- [31] Tsamardinos I, Brown LE, Aliferis CF. The max-min hill-climbing Bayesian network structure learning algorithm. *Mach Learn* 2006;65:31–78. doi:10.1007/s10994-006-6889-7.
- [32] Meek C. Causal inference and causal explanation with background knowledge. *Proceeding UAI'95 Proc Elev Conf Uncertain Artif Intell* 1995:403–10.
- [33] Kalisch M, Buehlmann P. Estimating high-dimensional directed acyclic graphs with the PC-algorithm. *J Mach Learn Res* 2007;8:613–36.
- [34] Ramsey J, Zhang J, Spirtes PL. Adjacency-Faithfulness and Conservative Causal Inference. *Proc Twenty-Second Conf Uncertain Artif Intell* 2006:401–8.
- [35] Colombo D, Maathuis MH. Order-independent constraint-based causal structure learning. *J Mach Learn Res* 2014;15:1–40. doi:papers3://publication/uuid/CC1A353F-4C95-4058-93CC-05855FD6E5E3.
- [36] Kalisch M, Machler M, Colombo D, Maathuis MH, Buhlmann P, Mächler M, et al. Causal Inference Using Graphical Models with the R Package pcalg. *J Stat Softw* 2012;47:26. doi:papers3://publication/uuid/9A118F8A-B35B-4F17-B8CF-3D8B39362A4A.
- [37] Moneta A. Graphical causal models and VARs: An empirical assessment of the real business cycles hypothesis. *Empir Econ* 2008;35:275–300. doi:10.1007/s00181-007-0159-9.
- [38] Trabelsi G, Leray P, Ben Ayed M, Alimi AM. Benchmarking dynamic Bayesian network structure learning algorithms. *2013 5th Int Conf Model Simul Appl Optim* 2013:1–6. doi:10.1109/ICMSAO.2013.6552549.
- [39] Acid S, De Campos LM. Searching for Bayesian network structures in the space of restricted acyclic partially directed graphs. *J Artif Intell Res* 2003;18:445–90. doi:10.1613/jair.1061.
- [40] Oates CJ, Kasza J, Simpson JA, Forbes AB. Repair of Partly Misspecified Causal Diagrams. *Epidemiology* 2017;28:548–52. doi:10.1097/EDE.0000000000000659.
- [41] Castelo R, Siebes A. Priors on network structures. Biasing the search for Bayesian networks. *Int J Approx Reason* 2000;24:39–57. doi:10.1016/S0888-613X(99)00041-9.
- [42] Angelopoulos N, Cussens J. Bayesian learning of Bayesian networks with informative priors. *Ann Math Artif Intell* 2008;54:53–98. doi:10.1007/s10472-009-9133-x.

- [43] Constantinou AC, Fenton N, Neil M. Integrating expert knowledge with data in Bayesian networks: Preserving data-driven expectations when the expert variables remain unobserved. *Expert Syst Appl* 2016;56:197–208. doi:10.1016/j.eswa.2016.02.050.
- [44] Tan M, Alshalalfa M, Alhajj R, Polat F. Combining multiple types of biological data in constraint-based learning of gene regulatory networks. *Comput Intell Bioinforma Comput Biol* 2008 CIBCB'08 IEEE Symp 2008:90–7. doi:10.1109/CIBCB.2008.4675764.
- [45] Richardson M, Domingos P. Learning with knowledge from multiple experts. *Mach Learn Work Then Conf* 2003;20:624.
- [46] Borboudakis G, Tsamardinos I. Scoring and Searching over Bayesian Networks with Causal and Associative Priors. arXiv:14082057 [csAI] 2012.
- [47] Su C, Borsuk ME, Andrew A, Karagas M. Incorporating prior expert knowledge in learning Bayesian networks from genetic epidemiological data. *Comput Intell Bioinforma Comput Biol* 2014 IEEE Conf 2014:1–5. doi:10.1109/CIBCB.2014.6845507.
- [48] Viola A, Lanzavecchia A. T Cell Activation Determined by T Cell Receptor Number and Tunable Thresholds Author (s): Antonella Viola and Antonio Lanzavecchia Published by : American Association for the Advancement of Science Stable URL : <http://www.jstor.org/stable/2890056>. *Adv Sci* 1996;273:104–6.
- [49] Allen J. Towards a general theory of action and time. *Artif Intell* 1984;23:123–54. doi:10.1016/0004-3702(84)90008-0.
- [50] Maathuis MH, Kalisch M, Bühlmann P. Estimating high-dimensional intervention effects from observational data. *Ann Stat* 2009;37:3133–64. doi:10.1214/09-AOS685.
- [51] Pearl J. *Causality: models, reasoning, and inference*. Cambridge university press; 2000.
- [52] Eichler M, Didelez V. Causal Reasoning in Graphical Time Series Models. *Uncertain Artif Intell* 2009;1:1–8.
- [53] Eichler M, Didelez V. On Granger causality and the effect of interventions in time series. *Lifetime Data Anal* 2010;16:3–32. doi:10.1007/s10985-009-9143-3.

List of abbreviations

DAG: Directed Acyclic Graph

CPDAG: Completed partially Directed Acyclic Graph

PC-algorithm: Peter Clarks -algorithm

COPC: Chronologically ordered PC DynCOPC: Dynamic Chronologically ordered PC

VAR: Vector Autoregressive

Annexe I

Working paper du chapitre 5

A new framework for elicitation and acquisition of knowledge from experts in structure learning: an application study in immu-oncology

Vahé Asvatourian^{1,2}, Clélia Coutzac^{3,4}, Nathalie Chaput^{3,5}, Caroline Robert^{4,6}, Stefan Michiels^{1,2}, Emilie Lanoy^{1,2}

¹Université Paris-Saclay, Univ. Paris-Sud, UVSQ, CESP, INSERM, Villejuif, France;

²Service de Biostatistique et d'Epidémiologie, Gustave-Roussy, Villejuif, France;

³Gustave Roussy, Laboratoire d'Immunomonitoring en Oncologie, and CNRS-UMS 3655 and INSERM-US23, Villejuif F-94805, France

⁴Université Paris-Sud, Faculté de Médecine, Le Kremlin Bicêtre, F-94276, France

⁵ Université Paris-Sud, Faculté de Pharmacie, Chatenay-Malabry, F-92296, France.

⁶Department of Medicine, Dermatology Unit, Gustave Roussy Cancer Campus, Villejuif, France.

1. Introduction

The experts' opinions have been used for long time now in various fields for decision making (i.e. finance, policy, public health and artificial intelligence). Then when machine learning came out with learning algorithms, it opened a new paradigm that opinions, tendencies or predictions could be derived from the information learned from large data set. However now that numeric has been everywhere, the data has gone so massive that the searching space is beyond reel.

In the 2010s, new anti-cancer treatments targeting immune checkpoints have been introduced: the wave of these immunotherapies began with the anti CTLA-4 treatment which showed a survival benefit in patients with metastatic melanoma (Hodi et al., 2010; Robert et al., 2011). More recently, promising results in lung and kidney cancers have also been obtained (Drake, Lipson, & Brahmer, 2014). Nevertheless, only a subgroup of patients seems to benefit from this treatment: about 20% of patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab were long-term survivors (3 years)

(Schadendorf et al., 2015). Moreover, immune related toxicity such as colitis occurs in 8 to 22% of treated patients (Garbe, Eigentler, Keilholz, Hauschild, & Kirkwood, 2011). Since immunotherapy modifies the immune system response against cancer cells. Thus, one can observe the evolution of the treatment by looking at the immune system. Therefore, understanding the mechanism of the immune system under immunotherapy is a key to identify prognostic or predictive biomarkers of treatment response or toxicity to address the essential question of “know who to treat or identify” and “who benefit from the treatment”. We can learn from the data, but we also need a priori information from the experts. However the heterogeneity of the opinions makes them hard to compile.

Bayesian networks are a class of probabilistic models that allow an easy representation of data. In a low dimensional context they can be drawn by experts, but when the number of variables rises it can be difficult to get things straight. Therefore learning structure algorithms have been largely studied (Daly, Shen, & Aitken, 2011; Drton & Maathuis, 2016; Neapolitan, 2004). They are divided in three categories such as score-based, constraint-based and hybrid. The output graph resulting from these algorithms relies exclusively on data. However the searching space grows exponentially with the number of variables, therefore it has been proposed methods to reduce this searching space with the use of expert's knowledge (Amirkhani, Rahmati, Lucas, & Hommersom, 2017; Richardson & Domingos, 2003). The integration of expert's opinion has been mainly proposed in score-based methods in the case of time-fixed covariates in low-dimensional settings and few papers use experts' opinions with constraint-based algorithms (de Campos & Castellano, 2007; Oates, Kasza, Simpson, & Forbes, 2017). Recently we developed an algorithm, the Dynamic Chronological ordered PC (DynCOPC), learning the structure of large number of repeated biomarkers with integration of experts' knowledge. The integration of experts' opinions has been evaluated through a simulation study (Asvatourian, Coutzac, et al., 2018; Asvatourian, Leray, Michiels, & Lanoy, 2018).

The a priori information relies mostly on experts' knowledge and literature. It exists various ways of collecting experts' knowledge such as interviews or questionnaires, open-ended or closed-ended questions. Each method presents advantages and disadvantages according to the type of study. The question is important in psychology or nutrition where the use of questionnaires is common. In the context of immune-oncology, the experts' knowledge is derived essentially on published studies. However, it exists some synthesis of these studies represented by graphs resuming current scientific knowledge of the biological process (Kanehisa, Furumichi, Tanabe, Sato, & Morishima, 2017; Ogata et al., 1999). The objective of the paper is to gather a priori information, experts' knowledge by developing a framework such as a questionnaire asking clinicians about immunological markers in a large group of variables in order to integrate them to our algorithm DynCOPC and learn the structure of repeated immunological biomarkers. In section 2, we introduce the definition and notation of Bayesian networks. In section 3, we present the different methods to acquire knowledge in for learning Bayesian networks, then in section 4, we present the method developed for acquiring knowledge in the context of immunological biomarkers. Finally in sections 5 we show the results of our method that we discuss in section 6.

2. Bayesian networks

a. Definition

Bayesian networks are a class of graphical models that allows a straightforward representation of the probabilistic structure of data using graphs. Formally, based on (Scutari & Denis, 2015) a Bayesian Network is defined by $B = (G, \mathbf{X}, P)$, where $G = (\mathbf{N}, \mathbf{E})$ is a Directed Acyclic Graph (DAG) consisting of nodes $\mathbf{N} = \{N_1, \dots, N_p\}$ and edges \mathbf{E} . \mathbf{X} represents the set of random variables $\mathbf{X} = \{X_1, \dots, X_p\}$ with P the joint distribution over \mathbf{X} . Each variable of \mathbf{X} corresponds to a single node in \mathbf{N} and the edges represent the links between nodes. In a DAG, edges can only be directed as $X_i \rightarrow X_j$ or $X_i \leftarrow X_j$ (in the first case, X_i is a parent of X_j and X_j is a descendant of X_i). When

assuming this one to one correspondence and according to the *chain rule*, the joint distribution P can be written as follow:

$$(1) \quad P(X_1, \dots, X_p) = \prod_1^p P(X_i | pa(X_i, G)),$$

where $pa(X_i, G)$ represents the set of parents of X_i in the DAG G (the set of variables pointing to X_i), and $P(X_i | pa(X_i, G))$ the conditional probability of X_i giving its parent. The DAG can be seen as the map of dependences described in the joint distributions. In fact, the DAG encodes (conditional) independence relationships through the concept of *d-separation* (Pearl, 1995).

Somehow it may happen that several DAGs encode the same set of conditional independences whereas the set of edges V is different. These graphs representing a *Markov equivalence class* with both undirected and directed edges are called *Completed Partially DAGs* (CPDAGs) or Essential graphs (Andersson, Madigan, & Perlman, 1997).

b. Learning

Different ways exist for learning a graph structure. A priori knowledge is generally enough for learning small DAGs, but learning the structure of high-dimensional data could require more than the expert's knowledge. Thus, some structure learning algorithms have been developed, divided into three types: *constraint-based*, *score-based* and *hybrid* algorithms and reviewed in (Daly et al., 2011; Drton & Maathuis, 2016; Maathuis & Nandy, 2016). One of the main differences between these methods is that the *constraint-based* ones result in an uncompleted CPDAG while the *score-based* ones result in a DAG. Basically *constraint-based* algorithms use statistical tests to learn the skeleton of the underlying CPDAG and then use the conditional independences encoded in the CPDAG as constraint to find the v-structures and then to direct as many edges as possible according to some orientation rules. *Score-based* algorithms learn the DAG by maximizing a score of each candidate. It will select at each step the best BN candidate that maximizes the score (fitness) among all feasible edges additions, removals or reversals. The algorithm stops when the score cannot be maximized anymore. Finally the *hybrid* algorithms such as the algorithm MMHC (Max-Min Hill-Climbing) developed by Tsamardinos et al (Tsamardinos, Brown, & Aliferis, 2006) combine both

type of methods to learn the estimated DAG.

3. A priori information in the learning of graphs

a. Knowledge acquisition from experts

The integration of experts' knowledge is a long process of acquisition and translation for a good representation (Kidd, 1987). The acquisition of knowledge implies identifying i) the nature of the knowledge representation of the expert; ii) the nature of the representation in the model and iii) the elicitation method (Geiwitz, Klatzky, & McCloskey, 1988). Formalizing the knowledge is a critical issue. Different types of knowledge can exist such as empirical associations, or automatism (i.e. the nurse who gives injection) (Wielinga, Bredeweg, & Breuker, 1987). The way of acquiring knowledge depends of the context; questions asked in social sciences differ from questions asked in medicine: in social sciences, we can ask to experts what the consequences of social networks on the of children's attention at school are; while in medicine we can ask to experts about a probability of having side effects due to a specific treatment. The elicitation depends on the question asked. In some cases, it is possible to resume this information as probabilities, distributions or threshold to (not) reach (O'Hagan et al., 2006). In the context of Bayesian network learning, the knowledge acquisition has been barely studied. Richardson and Colombo (Richardson & Domingos, 2003) address a questionnaire to the experts. They list and describe all variables of their model in the table, and then experts have to fill the column "cause" with the name of variables that could cause it. In the context of epidemiological studies, limited to 10 variables, Oates (Oates et al., 2017) ask to experts to draw a causal DAG on all variables. In his method, Heckerman (Heckerman, Geiger, & Chickering, 1995) propose to draw only a sub part of the DAG. Castelo and Siebes (Castelo & Siebes, 2000) ask directly for each pair a probability with 3 possible entry:

$$p(X_i \rightarrow X_j | \varepsilon) + p(X_i \leftarrow X_j | \varepsilon) + p(X_i \emptyset X_j | \varepsilon) = 1.$$

For Flores (Flores, Nicholson, Brunskill, Korb, & Mascaro, 2011), a table a dimension $p \times (p - 1)$ was used to illustrate the relations between variables. In this study, they accept to have either $X_i \rightarrow X_j$ or $X_i \leftarrow X_j$ or both and propose 4 types of opinions: direct cause, ordering occurrence, associations and edges to show a relation but the orientation is not known. Recently, Amirkhani (Amirkhani et al., 2017) proposed to use a table of dimension $\frac{p \times (p-1)}{2}$, in which 3 types of entry are possible: either $X_i \rightarrow X_j, X_i \leftarrow X_j$ or $X_i \leftrightarrow X_j$ if the experts does not have information.

b. Dynamic COPC

In a previous work we developed the Dynamic COPC (DynCOPC) which is a constraint based method that allows the identification of a DAG with time-dependent covariates using experts' knowledge (Asvatourian, Leray, et al., 2018). Considering N pairs, each expert k gives an opinion on the pair l that he knows as a probability of having a connection $p_{\rightarrow}^{kl} = p(X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1})$ or not $p_{\emptyset}^{kl} = p(X_{i,t} \emptyset X_{j,t+1})$. For each pair, if $p(X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1})$ is given, then $p(X_{i,t} \emptyset X_{j,t+1}) = 1 - p(X_{i,t} \rightarrow X_{j,t+1})$. Then the opinions of each pair for all experts are summarized in the set \mathbf{O} of dimension $R \times N$ such as $\mathbf{O} = \{o_1^1, \dots, o_l^k, \dots, o_N^R\}$, where o_l^k represents the opinion for the l^{th} pair for the k^{th} expert with $o_l^k = \{p_{\rightarrow}^{kl}, p_{\emptyset}^{kl}\}$ if an opinion is provided and $o_l^k = \emptyset$ if not.

Finally, opinions from all experts are merged into another set by computing the median of all p_{\rightarrow}^{kl} and p_{\emptyset}^{kl} with p_{\rightarrow}^{kl} and p_{\emptyset}^{kl} not empty. The new created set is then defined as $\mathbf{I} = \{i_1, \dots, i_N\}$ where $i_l = \{p_{\rightarrow}^l = \text{median}(p_{\rightarrow}^{kl}), p_{\emptyset}^l = \text{median}(p_{\emptyset}^{kl})\}$ and $i_l = \emptyset$ if none opinions were provided for the pair l . Afterwards, the probabilities were translated into *hard* constraints and integrated into the learning using algorithms 4 and 5 of our previous work (Asvatourian, Leray, et al., 2018).

c. A priori knowledge from multiple experts

In biology, it is common to represent biological process as pathway. To allow an easy access to this knowledge, various research centers proposed to resume the current state of knowledge as graphs or tables. These databases are created by experts of the domain and are updated regularly. The platform KEGG (Kyoto Encyclopedia of Genes and Genomes) is one of the most popular and used one. It inventors different interactions process, genes relations, proteins and cells (Kanehisa et al., 2017; Ogata et al., 1999) . The Reactome project proposes a database on molecular signal, transport, DNA replication and others metabolite process in dynamic graphs (Fabregat et al., 2018). It also exists the NDEx (Network Data Exchange) project that allow to export graphs in divers formats in order to use and spread it (Pratt et al., 2015, 2017). The InnateDB project makes a census of interactions that exist in the innate immune system (Breuer et al., 2013). In the context of immunoncology, experts use largely the graphs made by Biolegend® (Biolegend, 2018). They represent the interactions of the innate and adaptive immune system in presence of cancerous cells and immunotherapy. The graphs represented in all these databases are based on the literature and represent the current state of knowledge in their domain. They are the product of research from several teams and thus this work can be used as a priori information in the learning of graphs.

4. Methods

a. Data

Patients with metastatic melanoma treated with ipilimumab (n=39) were prospectively enrolled at the Gustave Roussy Cancer Campus. Ipilimumab was administered intravenously every 3 weeks. Immunological biomarkers were measured at each visit prior each ipilimumab infusion (V₁, V₂, V₃, V₄ and V₅). In this study biomarkers of innate and adaptive immune system were measured. Biomarkers from adaptive immunity can be classed as different groups: effector, effector memory, memory, central memory and naïve. In each group, different biomarkers are measured according to their expression markers such as CD49, β 7.

b. Questionnaire

To gather experts' knowledge, we created with experts of Gustave Roussy a questionnaire adapted to this context. The more the number of variables rises, the more the relations. In our case, as the number of variables is important (>100), the number of pairs explodes ($p \times (p - 1)$) and the experts cannot elicitate all the pairs. In order to maximize and optimize the acquisition, we asked to the experts to consider relations only at the groups' levels (*effector*, *effector memory*, *memory*, *central memory* and *naïve*). Then we extrapolate the relations at each sub-groups variable. If an expert acknowledges the relation *naïve CD4* \rightarrow *effector CD4*, then it generates the same relations between the variables in each sub-group as illustrated in figure 1. Each variable of the *naïve CD4* group has an effect on variables of the *effector CD4* group. The biomarker *naïve CD4* $^{CD49d+\beta7+}$ has an effect on every other biomarker of the group *effector* such as *effector CD4* $^{CD49d+\beta7+}$, *effector CD4* $^{CD49d+CD103+}$ and *effector CD4* $^{\beta7+CD103+}$. Following this optimization, experts acknowledge their opinions on $20 \times 19 = 380$ possible relations instead of $65 \times 64 = 4160$.

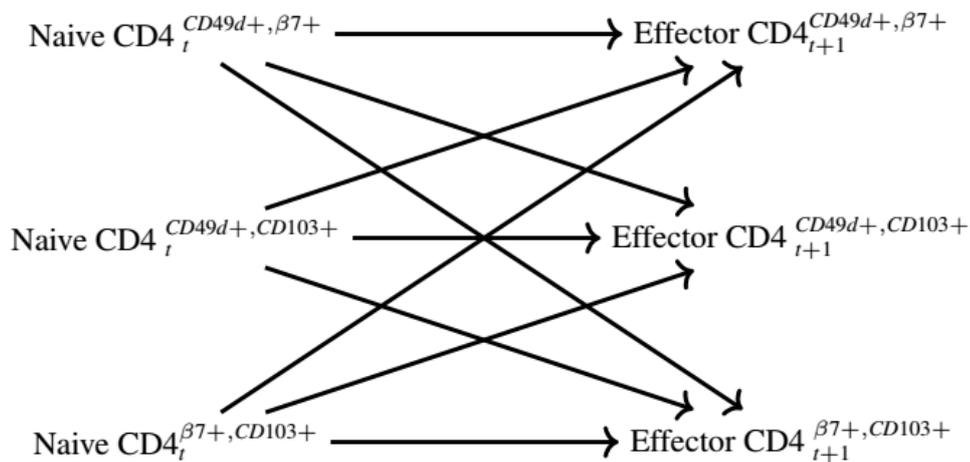


Figure 1: Maximization and optimization of a given relation between 3 *naïve CD4* biomarkers and 3 *effector CD4* biomarkers (*naïve CD4* \rightarrow *effector CD4*).

The experts' knowledge corresponds to a $p \times p$ table gathered via a form with a drop-down list in which experts indicate the relations they want to acknowledge. Then they score from 0 to 10 in the *score* box. A *score* of 0 means that the 2 variables X and Y are independent and that no arrows will

be in the final graph, whereas a *score* of 10 means that the variables are dependent and that the arrow will be present in the final graph. Based on this *score*, it is possible to derive the probabilities p_{\rightarrow}^{kl} and p_{\oslash}^{kl} for the expert k and the pair l :

- If the *score* is between 0 and 4 then $p_{\oslash}^{kl} = 1 - \frac{score}{10}$
- If the *score* is between 6 and 10 then $p_{\rightarrow}^{kl} = \frac{score}{10}$
- If the *score* is 5 then $p_{\oslash}^{kl} = p_{\rightarrow}^{kl} = 0.5$

However if $\text{median}(p_{\rightarrow}^k) = 0.5$, it means that it is equivalent to an absence of information, and so the presence or absence of the arrow depends on the test of (conditional) independence. Then if the experts want, they can add a comment on the relation in the appropriate box. Finally for each form, experts have to acknowledge their number of years' activity. An example is illustrated in figure 2

A	B	C	D	CO
BM1*	BM2*	Score	comment(s)/source(s)	Years of experience
treg	G8pE	9		
G4pN	G4pM	8		
G4pN	G4pEM			
	G4pE			
	G4pM			
	G4pN			
	G8pCM			
	G8pEM			
	G8pE			
	G8pM			

(a) Selection of biomarkers

A	B	C	D	CO
BM1*	BM2*	Score	comment(s)/source(s)	Years of experience
treg	G8pE	9		
G4pN	G4pM	8		
G4pN	G4pEM			
		2		
		3		
		4		
		5		
		6		
		7		
		8		
		9		

(b) Choice of confidence

Figure 2: Illustration of the drop-down filled by the experts with the selection of biomarkers (a) and confidence (b).

c. Pathway

Pathways based on experts' consensus are an easy access source of a priori information. In our study, we choose to use the a priori information based on pathways of Biolegend®(Biolegend, 2018).

Since the graph is based on a consensus of experts, the *score* 10 was attributed to a presence of an arrow, and the *score* 0 for the absence of an arrow. We have explored the pathways of Biolegend® and extracted the relations of biomarkers that were in our database. A sensitivity analysis was performed by using a *score* of 7 for the presence of an arrow and 3 for the absence of an arrow.

d. Application to data

The number of patients being low ($n = 39$), to improve the robustness of our results, we applied the DynCOPC and the DynCOPC_{expert} by resampling 250 times on a sub-sample of 35 random patients and with $\alpha = 0.05$. The output DAGs were represented using software GEPHI (Bastian, Heymann, & Jacomy, 2009)

5. Results

a. Experts' knowledge

The total number of a priori relations gathered was 445, representing 10.7% of the total information.

The number of opinions related to the adding of an arrow was 386 (9.3%) and the number of opinions related to the removal of an arrow was about 59 (1.4%).

b. DAGs

The graphs obtained without and with the incorporation of a priori knowledge are given in figures 3 and 4 respectively. As expected, the results obtained with the adding of a priori information are more stable: In the graph estimated without a priori information, the arrows with a frequency over 20% represented only (22%) of the total arrows whereas for the graph estimated with a priori information it represented about 80%.

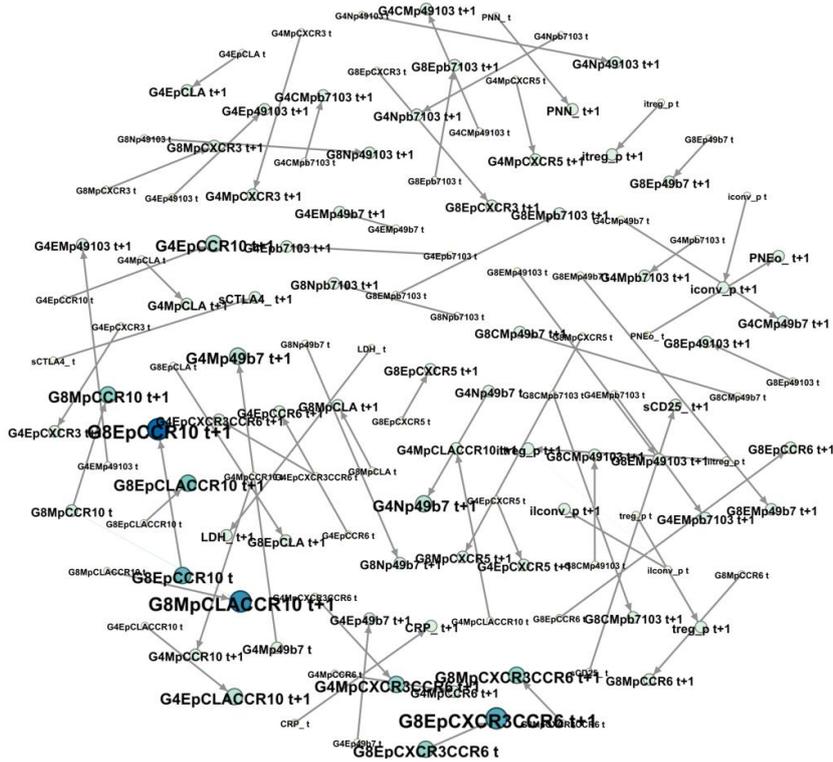


Figure 3 : Screenshot of GEPHI’s software for the representation of the transition DAG $t \rightarrow t + 1$ estimated without the integration of a priori knowledge. The length of the nodes is proportional to the number of connections (in and out degree). Only arrows with a frequency over 20% are represented in the graph.

The table 1 shows the top 10 biomarkers that have the highest degree (sum of the connections) for both models. For the graph estimated without a priori information, nodes with highest connection are mostly biomarkers that express CCR10, CCR6 such as: G8EpCCR10 (CD8 cells expressing CCR10+), G8EpCXCR3CCR6 (CD8 cells expressing CXCR3+, CCR10+) and G8MpCLACCR10+ whereas with the graph estimated with a priori knowledge, the regulatory T cells (treg, itreg) have the highest connections while they reach a degree of 85 in the graph with a priori information. Other biomarkers such as Neutrophils, Eosinophils and CRP (C-reactive protein) have a degree around 40.

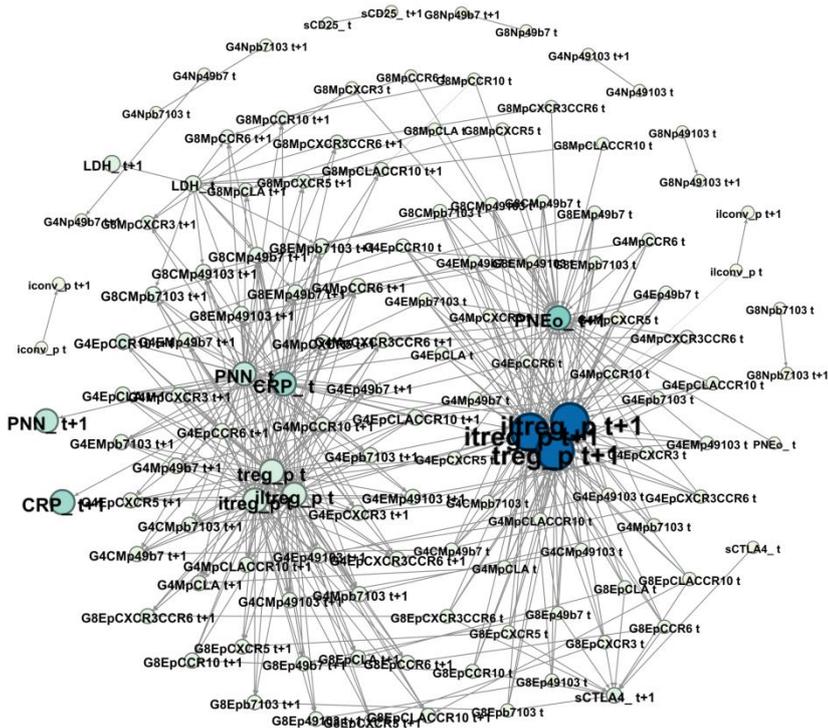


Figure 4 : Screenshot of GEPHI’s software for the representation of the transition DAG $t \rightarrow t + 1$ estimated with the integration of a priori knowledge. The length of the nodes is proportional to the number of connections (in and out degree). Only arrows with a frequency over 20% are represented in the graph.

Table 1 : Top 10 of biomarkers according to their degree (number of connections) in the DAGs estimated with and without a priori information. The score for a presence of an arrow was set to 10 and 0 for the absence of an arrow.

With a priori information		Without a priori information	
Biomarkers	Degree	Biomarkers	Degree
iltreg	85	G8EpCCR10	4
itreg	85	G8EpCXCR3CCR6	4
treg	85	G8MpCLACCR10	4
CRP	43	G4EpCCR10	3
PNEo	40	G4EpCLACCR10	3
PNN	40	G4Mp49b7	3
LDH	15	G4MpCXCR3CCR6	3
G4EpCCR10	12	G4Np49b7	3
G4EpCLACCR10	12	G4Mp49b7	3
G4Mp49b7	12	G8EpCLACCR10	3

Table 2 : Top 10 of biomarkers according to their degree (number of connections) in the DAGs estimated with and without a priori information. The score for a presence of an arrow was set to 7 and 3 for the absence of an arrow.

With a priori information		Without a priori information	
Biomarkers	Degree	Biomarkers	Degree
iltreg	57	G8EpCCR10	4
itreg	57	G8EpCXCR3CCR6	4
treg	57	G8MpCLACCR10	4
PNN	31	G4EpCCR10	3
CRP	29	G4EpCLACCR10	3
PNEo	27	G4Mp49b7	3
LDH	14	G4MpCXCR3CCR6	3
sCTLA4	13	G4Np49b7	3
G4EpCCR10	11	G4Mp49b7	3
G4EpCLACCR10	11	G8EpCLACCR10	3

6. Discussion

In this article, we have developed a method to gather expert's knowledge in the context of immunology, then we applied algorithm DynCOPC developed in our previous work (Asvatourian, Leray, et al., 2018) with and without the integration of experts' knowledge. In the context of immunology, experts are not the only source of knowledge because of various other sources (pathways) created by research centres that index the knowledge of the literature on the relations between biomarkers. We have shown that information could easily be used in the learning of graphs.

In our application, the total number of relations to be scored is $65 \times 64 = 4160$. So to score a minimum of 5%, we need to gather information around 208 variables. In order to optimize and maximize the acquisition of expert's knowledge, we assumed that biomarkers in the same group (very correlated) have the same dependences and independences: if a dependence (arrow) is scored for the naïve CD4, then all the sub-population of naïve CD4 will have the same score. Consequently,

the information of 83 relations corresponds in total of gathering information on 445 relations. A limit of this hypothesis is that, if the information scored is wrong then it can generate a more errors on the final graph. But since the information is based on a consensus of highly good experts, having wrong information is not likely.

In the context of observational data, where the number of patients is low, it leads mostly to identify wrong associations. The adding of a priori information as *hard* constraints allows correcting this by forcing known relations. To improve the robustness, we applied both algorithms on a sub-population of 35 patients and summarised all relations in one graph. Arrows estimated without a priori information were unstable: 80% of them had a frequency less than 20% while 80% of those estimated in the graph with a priori knowledge had a frequency over 20%. Moreover the graph estimated without a priori information did not identify the relations in the literature known. Regulatory T-cells are expected to have most of the connections because they control the regulation of a large part of the immune system. The Neutrophils being a part of the innate immunity and the first actors of immunity, they are expected to have a high number numbers of interactions.

The relations on the pair of variables are given based on confidence *score* from 0 to 10. Giving 0 (or 10) means to force the absence of the arrow (or the presence of the arrow respectively). For the a priori information derived from online databases such as KEGG, we set the maximum score for each relation (0 for the independences and 10 for the dependences). For the sensitivity analysis, we set the score at 7 for the dependences and 3 for the independences. Even though they had a lower degree, biomarkers with the highest degree were regulatory T-cells with Neutrophils and Eosinophils. In our paper, we choose to show only screenshots of the graphs, but the software GEPHI allows an easy and “dynamic” representation for clinicians, where relations between nodes can be highlighted according to the nodes of interest.

So far, the acquisition of experts’ knowledge by the algorithms was done by drawing the DAG or by filling a $p \times p$ table. We have adopted here a form with a drop-down list to avoid suggestions bias:

when we present to an expert a table (of $p \times p$ dimension) to fill, he/she may want to fill relations that he is not sure about. One of the limits of this method is that duplicates can occur and so, only the first occurrence is kept.

One of the main assumptions of learning algorithms is that all variables are measured and so they are no confounding variables. It is difficult to verify this assumption in immunology because the measurement of such biomarkers is expensive and time consuming. For this reason, experts make a pre-selection step by choosing biomarkers that will be measured or not. This step can be seen as imposing *hard* constraints as forcing the absence of arrows between biomarkers measured and those non-measured.

The obtained results in this study do not intend to replace the graphs derived from synthesis but rather to help the translational research that is done in immune-oncology. Since little information is available in this context, it is essential to identify possible connections or independences between the biomarkers in order to understand the interactions that exist between them. These new connections or independences identified among the biomarkers should however be confirmed experimentally due to a low power.

7. Conclusion

In this study, we have developed a form optimizing the acquisition of a priori information from experts to convert them in *hard* constraints and use them in our algorithm DynCOPC. In a first approach, we have filled the form from synthesis made by several experts. We have showed that imputing around 10% of the total information could improve the learning and allowing a better understanding of the biological process.

References

- Amirkhani, H., Rahmati, M., Lucas, P. J. F., & Hommersom, A. (2017). Exploiting Experts' Knowledge for Structure Learning of Bayesian Networks. *IEEE Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, *39*(11), 2154–2170. <http://doi.org/10.1109/TPAMI.2016.2636828>
- Andersson, S. A., Madigan, D., & Perlman, M. D. (1997). A characterization of Markov equivalence classes for acyclic digraphs. *Annals of Statistics*, *25*(2), 505–541. <http://doi.org/10.1214/aos/1031833662>
- Asvatourian, V., Coutzac, C., Chaput, N., Robert, C., Michiels, S., & Lanoy, E. (2018). Estimating causal effects of time-dependent exposures on a binary endpoint in a high-dimensional setting. *BMC Medical Research Methodology*, 1–12. <http://doi.org/10.1186/s12874-018-0527-5>
- Asvatourian, V., Leray, P., Michiels, S., & Lanoy, E. (2018). Integrating expert's knowledge constraint of time dependent exposures in structure learning for Bayesian networks. *Under Review*.
- Bastian, M., Heymann, S., & Jacomy, M. (2009). Gephi: an open source software for exploring and manipulating networks.
- Biolegend. (2018). BioLegend Pathways. Retrieved from <https://www.biolegend.com/pathways/?page=paths>
- Breuer, K., Foroushani, A. K., Laird, M. R., Chen, C., Sribnaia, A., Lo, R., ... Lynn, D. J. (2013). InnateDB: Systems biology of innate immunity and beyond - Recent updates and continuing curation. *Nucleic Acids Research*, *41*(D1), 1228–1233. <http://doi.org/10.1093/nar/gks1147>
- Castelo, R., & Siebes, A. (2000). Priors on network structures. Biasing the search for Bayesian networks. *International Journal of Approximate Reasoning*, *24*(1), 39–57. [http://doi.org/10.1016/S0888-613X\(99\)00041-9](http://doi.org/10.1016/S0888-613X(99)00041-9)
- Daly, R., Shen, Q., & Aitken, S. (2011). Learning Bayesian Networks: Approaches and Issues. *The Knowledge Engineering Review*. <http://doi.org/10.1017/S0269888910000251>
- de Campos, L. M., & Castellano, J. G. (2007). Bayesian network learning algorithms using structural restrictions. *International Journal of Approximate Reasoning*, *45*(2), 233–254. <http://doi.org/10.1016/j.ijar.2006.06.009>
- Drake, C. G., Lipson, E. J., & Brahmer, J. R. (2014). Breathing new life into immunotherapy: review of melanoma, lung and kidney cancer. *Nature Reviews Clinical Oncology*, *11*(1), 24–37. <http://doi.org/10.1038/nrclinonc.2013.208>
- Drton, M., & Maathuis, M. H. (2016). Structure Learning in Graphical Modeling. *Annual Review of Statistics and Its Application*. <http://doi.org/10.1146/annurev-statistics-060116-053803>
- Fabregat, A., Jupe, S., Matthews, L., Sidiropoulos, K., Gillespie, M., Garapati, P., ... D'Eustachio, P. (2018). The Reactome Pathway Knowledgebase. *Nucleic Acids Research*, *46*(D1), D649–D655. <http://doi.org/10.1093/nar/gkx1132>
- Flores, J. M., Nicholson, A. E., Brunskill, A., Korb, K. B., & Mascaro, S. (2011). Incorporating expert knowledge when learning Bayesian network structure: A medical case study. *Artificial Intelligence in Medicine*, *53*(3), 181–204. <http://doi.org/10.1016/j.artmed.2011.08.004>
- Garbe, C., Eigentler, T. K., Keilholz, U., Hauschild, A., & Kirkwood, J. M. (2011). Systematic Review of Medical Treatment in Melanoma: Current Status and Future Prospects. *The Oncologist*, *16*(1), 5–24. <http://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0190>
- Geiwitz, J., Klatzky, R. L., & McCloskey, B. P. (1988). *Knowledge acquisition techniques for expert systems: conceptual and empirical comparisons*.
- Heckerman, D., Geiger, D., & Chickering, D. M. (1995). Learning Bayesian Networks: The Combination of Knowledge and Statistical Data. *Machine Learning*, *20*(3), 197–243.

<http://doi.org/10.1023/A:1022623210503>

- Hodi, F. S., O'Day, S. J., McDermott, D. F., Weber, R. W., Sosman, J. A., Haanen, J. B., ... Urba, W. J. (2010). Improved Survival with Ipilimumab in Patients with Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 363(8), 711–723. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1003466>
- Kanehisa, M., Furumichi, M., Tanabe, M., Sato, Y., & Morishima, K. (2017). KEGG: New perspectives on genomes, pathways, diseases and drugs. *Nucleic Acids Research*, 45(D1), D353–D361. <http://doi.org/10.1093/nar/gkw1092>
- Kidd, A. L. (1987). *Knowledge Acquisition for Expert Systems: A Practical Handbook*. Springer.
- Maathuis, M. H., & Nandy, P. (2016). A review of some recent advances in causal inference. In *handbook of big data*. Chapman and Hall. Retrieved from <http://arxiv.org/abs/1506.07669>
- Neapolitan, R. E. (2004). *Learning Bayesian Networks*. Pearson Education. <http://doi.org/10.1016/j.jbi.2010.03.005>
- O'Hagan, A., Buck, C. ., Daneshkhah, A., Eiser, J. R., Garthwaite, P. ., Jenkinson, D. ., ... Rakow, T. (2006). *Uncertain Judgements: Eliciting Experts' Probabilities*. Wiley.
- Oates, C. J., Kasza, J., Simpson, J. A., & Forbes, A. B. (2017). Repair of Partly Misspecified Causal Diagrams. *Epidemiology*, 28(4), 548–552. <http://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000659>
- Ogata, H., Goto, S., Sato, K., Fujibuchi, W., Bono, H., & Kanehisa, M. (1999). KEGG: Kyoto encyclopedia of genes and genomes. *Nucleic Acids Research*, 27(1), 29–34. <http://doi.org/10.1093/nar/27.1.29>
- Pearl, J. (1995). Causal diagrams for empirical research. *Biometrika*, 82(4), 669–688. <http://doi.org/10.1093/biomet/82.4.669>
- Pratt, D., Chen, J., Pillich, R., Rynkov, V., Gary, A., Demchak, B., & Ideker, T. (2017). NDEx 2.0: A clearinghouse for research on cancer pathways. *Cancer Research*, 77(21), e58–e61. <http://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-17-0606>
- Pratt, D., Chen, J., Welker, D., Rivas, R., Pillich, R., Rynkov, V., ... Ideker, T. (2015). NDEx, the Network Data Exchange. *Cell Systems*, 1(4), 302–305. <http://doi.org/10.1016/j.cels.2015.10.001>
- Richardson, M., & Domingos, P. (2003). Learning with knowledge from multiple experts. *Machine Learning International Workshop Then Conference*, 20, 624. Retrieved from <http://www.aaai.org/Papers/ICML/2003/ICML03-082.pdf>
- Robert, C., Thomas, L., Bondarenko, I., O'Day, S., Weber, J., Garbe, C., ... Wolchok, J. D. (2011). Ipilimumab plus Dacarbazine for Previously Untreated Metastatic Melanoma. *New England Journal of Medicine*, 364(26), 2517–2526. <http://doi.org/10.1056/NEJMoa1104621>
- Schadendorf, D., Hodi, F. S., Robert, C., Weber, J. S., Margolin, K., Hamid, O., ... Wolchok, J. D. (2015). Pooled analysis of long-term survival data from phase II and phase III trials of ipilimumab in unresectable or metastatic melanoma. *Journal of Clinical Oncology*, 33(17), 1889–1894. <http://doi.org/10.1200/JCO.2014.56.2736>
- Scutari, M., & Denis, J. B. (2015). *Bayesian Networks - With Examples in R*. Chapman and Hall. <http://doi.org/10.1145/1859204.1859227>
- Tsamardinos, I., Brown, L. E., & Aliferis, C. F. (2006). The max-min hill-climbing Bayesian network structure learning algorithm. *Machine Learning*, 65(1), 31–78. <http://doi.org/10.1007/s10994-006-6889-7>
- Wielinga, B. J., Bredeweg, B., & Breuker, J. a. (1987). *Knowledge Acquisition for Expert Systems. Knowledge Acquisition*.

Titre : Apports de la modélisation causale dans l'évaluation des immunothérapies à partir de données observationnelles

Mots clés : Immunothérapie, Inférence causale, Réseau Bayésien, Apprentissage

Résumé : De nouveaux traitements comme l'immunothérapie ont été proposés en oncologie. Ils sont basés sur les mécanismes de régulation du système immunitaire. Cependant tous les patients ne répondent pas à ces nouveaux traitements. Afin de pouvoir les identifier, on mesure l'association des marqueurs immunologiques exprimés à la réponse au traitement ainsi qu'à la toxicité à l'instauration du traitement et leur évolution sous traitement. En situation observationnelle, l'absence de tirage au sort empêche la comparabilité des groupes et l'effet mesuré est juste une mesure d'association. Les méthodes d'inférence causale permettent dans certains cas, après avoir identifié les sources de biais de par la construction de diagrammes acycliques dirigés (DAG), d'atteindre l'interchangeabilité conditionnelle entre exposés et non exposés et permettent l'estima-

tion d'effets causaux. Dans les cas les plus simples où le nombre de variables est faible, il est possible de dessiner le DAG à partir d'expertise. Dans les situations où le nombre de variables explose, des algorithmes d'apprentissage ont été proposés pour retrouver la structure de ces graphes. Néanmoins ces algorithmes font d'une part l'hypothèse qu'aucune information n'est connue et n'ont été développés que dans les cas où les covariables sont mesurés à un seul temps. L'objectif de cette thèse est donc de développer ces méthodes d'apprentissages de graphes à des données répétées, puis d'intégrer des connaissances a priori pour améliorer l'estimation de ceux-ci. Une fois les graphes appris les modèles causaux peuvent être appliqués sur les biomarqueurs immunologiques répétés pour détecter ceux qui sont associés à la réponse et/ou la toxicité.

Title : Contribution of causal models in evaluating immunotherapies from observational data

Keywords : Immunotherapy, Causal inference, Bayesian network, Learning

Abstract : In oncology, new treatments such as immunotherapy have been proposed, which are based on regulation of the immune system. However, not all treated patient have a long-term benefit of the treatment. To identify those patients who benefit most, we measured markers of the immune system expressed at treatment initiation and across time. In an observational study, the lack of randomization makes the groups not comparable and the effect measured is just an association. In this context, causal inference methods allow in some cases, after having identified all biases by constructing a directed acyclic graph (DAG), to get close to the case of conditional exchangeability between exposed and non-exposed subjects and thus estimating causal effects. In the most simple cases,

where the number of variables is low, it is possible to draw the DAG with experts' beliefs. Whereas in the situation where the number of variables rises, learning algorithms have been proposed in order to estimate the structure of the graphs. Nevertheless, these algorithms make the assumptions that any a priori information between the markers is known and have mainly been developed in the setting in which covariates are measured only once. The objective of this thesis is to develop learning methods of graphs for taking repeated measures into account, and reduce the space search by using a priori expert knowledge. Based on these graphs, we estimate causal effects of the repeated immune markers on treatment response and/or toxicity.

