

ANALYSE DISCRIMINANTE DE LA SÉVÉRITÉ DE L'ALLERGIE À L'ARACHIDE

O. Collignon^{1,2}, J.-M. Monnez¹, P. Vallois¹
S. Jacquenet², B. Bihain², F. Codreanu³, G. Kanny³

- (1) *Institut Elie Cartan de Nancy, Université Henri Poincaré, Boulevard des
Aiguillettes, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy,*
(2) *Genclis SAS, 15 rue du bois de la Champelle, 54500 Vandœuvre-lès-Nancy,*
(3) *C.H.U, Service d'allergologie, 29 av. Mar De Lattre de Tassigny, 54000 Nancy.*

RÉSUMÉ

L'allergie à l'arachide est un problème de santé publique. La sévérité des réactions, parfois très graves, est évaluée par un score lors d'un Test de Provocation Orale (TPO), qui nécessite l'hospitalisation du patient, souvent un enfant, et peut s'avérer dangereux. Afin de s'en affranchir, ont été réalisées des analyses discriminantes concernant trois mesures de la sévérité de l'allergie à l'arachide : le score du TPO, la dose réactogène et le score de sévérité du premier accident, à partir de 2 groupes de variables explicatives par patient ($n = 93$) : 6 dosages immunologiques et 30 tests cutanés. Une Analyse Factorielle Multiple a été implémentée afin d'équilibrer l'influence des deux groupes de variables sur les modèles prédictifs, avec les règles de classement linéaire et quadratique, les k -NN, CART, et AdaBoost, précédés par une phase de sélection de variables et testés par validation croisée. De plus, un algorithme permettant simultanément de regrouper les doses réactogènes en classes et de sélectionner les caractères discriminants est proposé.

Mots-clés : *allergie à l'arachide, TPO, analyse discriminante, Analyse Factorielle Multiple, classification supervisée, sélection de variables*

ABSTRACT

Peanut allergy is a public health problem, that is most prevalent in children. Severity of reactions is scored using a Double Blind Placebo Controlled Food Challenge (DBPCFC), which requires hospitalisation of patients, and can potentially result in severe life threatening reactions. To avoid this, discriminant analysis of three indices of severity of peanut allergy were performed, namely DBPCFC score, eliciting dose and first accidental exposure score, with two groups of variables per patient ($n = 93$) : 6 immunoassays and 30 skin prick tests. A Multiple Factorial Analysis was performed in order to assign equal weight to both groups of variables on predictive models, built by cross-validation with linear and quadratic discriminant analysis, k -NN, CART, and AdaBoost, and preceded by a variable selection step. Moreover, a novel algorithm simultaneously clustering eliciting dose and selecting discriminant variables is shown here.

Keywords : *peanut allergy, DBPCFC, discriminant analysis, Multiple Factorial Analysis, classification, variable selection*

1 Introduction

Une allergie est une réaction exagérée du système immunitaire vis-à-vis de substances étrangères, en principe sans danger pour l'homme, appelées allergènes. En particulier, l'allergie à l'arachide touche 0,5% à 1% de la population française et ne connaît à l'heure actuelle aucun traitement.

Pour les personnes à risque (antécédents familiaux, histoire clinique en faveur d'une allergie,...) un Test de Provocation Orale (TPO) [1] en milieu hospitalier est réalisé. Les patients se voient administrer des doses croissantes d'arachide jusqu'à l'apparition d'un symptôme objectif. Cette dose provoquant la première réaction est appelée dose réactogène (DR). Le patient est déclaré allergique dès lors qu'une réaction est observée par le clinicien. Le TPO est toutefois un test long et coûteux, qui présente toujours un danger potentiel pour le patient - souvent un enfant - car l'intensité de la réaction est imprévisible.

Par ailleurs, il est nécessaire de savoir évaluer la gravité d'une allergie ; en effet, les réactions allergiques oscillent des plus bénignes, comme un prurit, au choc anaphylactique, pouvant mettre en péril la vie du patient. De ce fait, les cliniciens peuvent également par un TPO obtenir de précieuses informations sur la sévérité de la réaction survenant lors d'une ingestion d'arachide par un patient.

La sévérité de l'allergie est évaluée en attribuant au patient un score de sévérité croissante allant de 1 à 5 et dépendant de la gravité des symptômes observés [2]. Par ailleurs, à valeur du score fixée, une réaction induite par une dose réactogène faible est considérée plus sévère qu'une réaction identique induite par une dose plus forte.

Etre capable de prédire la sévérité de l'allergie sans avoir à réaliser de TPO serait par conséquent très utile, et représenterait une avancée majeure en allergie alimentaire. Pour résoudre ce problème, une étude clinique a été menée sur 93 individus allergiques, âgés de 3 à 18 ans, sur lesquels ont été mesurées 36 variables, dont la nature est détaillée dans la section suivante. Notre objectif a été de prédire le score de sévérité du TPO, ainsi que deux autres indicateurs de la sévérité de la maladie, que sont la dose réactogène et le score de sévérité du premier accident vécu par le patient. Cette dernière variable donne une idée de la gravité "réelle" de l'allergie, à l'inverse du score du TPO, qui n'en indique que la sévérité "minimale", puisque l'administration des doses d'arachide s'arrête dès que les premiers symptômes apparaissent. La sévérité des réactions observées lors du premier accident est évaluée selon le même score que celle des réactions apparues lors du TPO.

2 Données

Les 36 variables mesurées sur les 93 individus sont réparties en deux catégories :

1. **6 dosages immunologiques**, qui sont la mesure de la quantité de certains anticorps du sang, caractéristiques d'une allergie, les **Immonoglobulines** de type **E**, (**IgE**); ces protéines particulières sont le "bras armé" du système immunitaire [3]. Nous nous sommes limités aux IgE produites en réponse à un contact avec l'arachide, à savoir les IgE spécifiques de l'arachide naturelle, appelées **f13**, ainsi que les IgE spécifiques de certains allergènes de l'arachide naturelle : **Ara-h1**, **Ara-h2**, **Ara-h3** et **Ara-h8** [2]. Ce sont des variables quantitatives mesurées en kilo-unités par litre de sang.
2. **30 tests cutanés (ou pricks)**, qui permettent de détecter une propension à l'allergie. Une faible dose de l'allergène d'intérêt est piquée dans l'épiderme, entraînant une éventuelle réaction inflammatoire prenant la forme d'une boursouffure. Son diamètre est alors mesuré en millimètres. En guise de témoin positif, un prick à la codéine est effectué, entraînant systématiquement une boursouffure. Le diamètre de la réaction est aussi mesuré. On calcule alors les rapports de diamètres allergène / codéine. 30 sources allergéniques, regroupées en trois grandes familles, ont été testées : **12 pneumallergènes**, **11 fruits à coques** et **7 légumineuses** .

3 Approche statistique

Notre objectif est de prédire la valeur des trois variables suivantes : le score du TPO, le score du premier accident, la dose réactogène, à l'aide des 36 variables mesurées. La dose réactogène étant au départ un caractère quantitatif dont les valeurs sont fixées par paliers, un prétraitement - détaillé plus loin - est proposé afin de regrouper ces valeurs en classes, permettant également de sélectionner les variables discriminantes.

3.1 Scores du TPO et du premier accident

Les scores du TPO et du premier accident sont étudiés soit en quatre classes de sévérité 1,2,3, {4,5} (à cause du faible effectif de la classe 5), soit en deux classes {1,2,3} et {4,5}. Notre approche statistique est identique pour les scores du TPO et du premier accident et se décompose, dans le cas de quatre classes ou de deux, en deux phases :

1. sélection de caractères discriminants parmi les 36 mesurés, grâce au test de Kruskal-Wallis [6] et à la sélection pas-à-pas progressive par le critère du lambda de Wilks [7],
2. mise en compétition de plusieurs méthodes de classement testées par validation croisée : LDA, QDA, k -NN, CART, AdaBoost [9] (dans le cas de deux classes uniquement).

Dans le cas du score du premier accident, on observe que le nombre de pricks retenus est beaucoup plus grand que le nombre de dosages retenus (15 contre 3). De ce fait, la contribution des dosages au modèle risque d'être supplantée par celle des pricks. Nous proposons de travailler sur un nombre réduit de facteurs, déterminés sur les variables discriminantes du score du premier accident par une Analyse Factorielle Multiple (AFM) [7]. Cette méthode d'analyse des données permet d'équilibrer l'influence de groupes de variables de tailles sensiblement différentes dans la détermination des facteurs.

Ainsi la démarche statistique suivie peut être résumée par le schéma suivant :

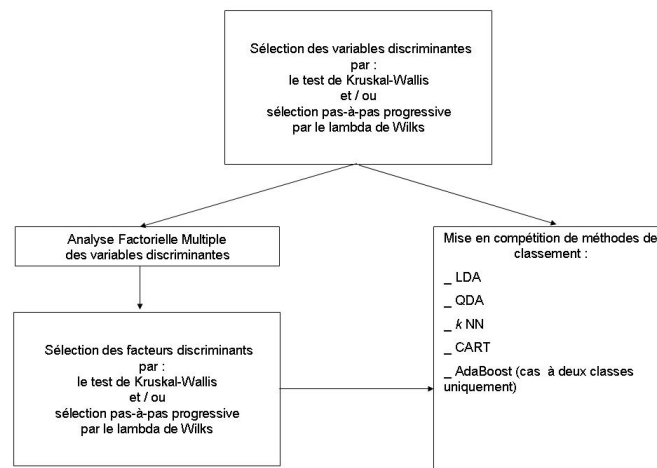


Figure 1: Approche statistique suivie dans l'étude

3.2 Dose réactogène

La dose réactogène est un caractère quantitatif dont les valeurs sont fixées par paliers. On souhaite regrouper les valeurs de la dose réactogène en un nombre réduit d'intervalles, tout en sélectionnant les variables qui discriminent au mieux ces classes. Pour cela, nous proposons un algorithme qui procède par optimisation alternée. Le critère d'optimalité choisi est le Λ de Wilks.

Pas 1 : On cherche la partition en classes de la dose réactogène dont le Λ , calculé avec les 36 variables (ou facteurs), est minimal ;

Pas 2 : Avec la partition obtenue, on cherche parmi les 36 variables celle qui donne le Λ minimal ;

Pas 3 : Avec cette variable, on cherche la nouvelle partition qui donne le Λ minimal ;

Pas 4 : Pour la nouvelle partition obtenue, on cherche parmi les 35 variables restantes, celle qui, couplée à la première, donne le Λ minimal;

Pas 5 : Avec ce couple de variables, on cherche la nouvelle partition qui donne le Λ minimal ;

...

Pas N : la procédure s'arrête lorsque l'introduction d'une nouvelle variable n'améliore pas la discrimination de manière significative [7], ou lorsque toutes les variables ont été introduites.

Afin de limiter les calculs, cet algorithme a été utilisé en fixant le nombre de classes à 4 puis à 2. Il a été appliqué sur les 36 variables puis sur les 36 facteurs de l'AFM correspondants. Une fois les variables et la partition déterminées, on procède à la comparaison des mêmes méthodes de classement que précédemment par validation croisée.

4 Résultats

Nous présentons dans le tableau suivant le modèle offrant le pourcentage de bien-classés maximal pour chacun des scores étudiés :

Score	# de classes	Caractères (nombre)	Méthode	%BC	% Sous-estimés
TPO	2	variables (5)	AdaBoost	72	20
1^{er} accident	2	variables (8)	LDA	83	9
DR	2	facteurs (5)	CART	82	12

Les variables retenues sont pour le TPO : *lupin, lentille, blatte, 12 graminées, frêne*.

Les variables retenues sont pour le 1^{er} accident : *Ara-h1,2,3* et *poils de chien, noix, pécan, arachide, lupin*.

Les numéros des facteurs retenus sont pour la dose réactogène : *13, 10, 32, 18, 24* calculés sur les 36 variables disponibles.

Malgré des pourcentages de bien-classés élevés, le nombre correspondant aux individus affectés à des classes de sévérité plus faible que celle à laquelle ils appartiennent en réalité, reste non négligeable. Ce type d'erreur de classement doit tout particulièrement être évité.

5 Conclusion

L'analyse prédictive de la sévérité mesurée par trois indices différents est présentée dans cette communication. Dans les études précédentes, les analyses statistiques étaient souvent réduites à des tests d'homogénéité de distributions dans les groupes induits par un score de sévérité, ou au calcul des coefficients de corrélation linéaire des variables mesurées avec ce score, comme dans le travail de Hourihane et al. [8]. Ainsi aucune analyse discriminante de ces scores n'avait été réalisée auparavant, quel que soit le score de sévérité considéré. En

outre, l'introduction de facteurs issus d'une AFM est également une démarche statistique originale dans le cadre de l'allergie à l'arachide. Enfin, un nouvel algorithme basé sur la minimisation alternée du Λ de Wilks est proposé.

Par ailleurs, pour les cliniciens comme pour les biologistes, les résultats sont satisfaisants et encourageants. Ceci prouve que certaines des variables choisies, comme les dosages immunologiques en particulier, permettent de discriminer correctement les différents indicateurs de la sévérité de la réaction allergique. Il semble donc possible d'obtenir des informations fiables en s'affranchissant du TPO. Toutefois, la discrimination obtenue reste perfectible, et la recherche de nouvelles variables explicatives permettant d'affiner les résultats présentés ici semble être un nouvel enjeu d'importance. Ainsi, il a été proposé aux cliniciens de nous faire parvenir les résultats de leurs mesures cliniques pour estimer la sévérité de l'allergie de leur patient, ou de mettre en ligne un logiciel pratique permettant de renvoyer la sévérité prédite en y insérant les mesures.

Bibliographie

- [1] Bindslev-Jensen, C. et al. (2004) Standardization of food challenges in patients with immediate reactions to food - position paper from the European Academy of Allergology and Clinical Immunology, *Allergy*, 59, 690–697
- [2] Astier, C. et al. (2006) Predictive value of skin prick tests using recombinant allergens for diagnosis of peanut allergy, *J Allergy Clin Immunol*, 6, 118–250
- [3] Pollard, TD. , Earnshaw WC. , *Biologie cellulaire*, Campus Reference, Elsevier
- [7] Escofier, B., Pagès, J. (1998) *Analyses factorielles simples et multiples ; objectifs, méthodes et interprétation*, Dunod, Paris
- [6] Conover, WJ. (1971) *Practical Nonparametric Statistics*, Wiley International Edition.
- [7] Jennrich, R.I. (1977), Stepwise Discriminant Analysis, *Statistical Methods for Digital Computers*, John Wiley & Sons, New-York.
- [8] Hourihane, J.O'B. et al. (2005), Does severity of low-dose, double-blind, placebo-controlled food challenges reflect severity of allergic reaction to peanut in the community? , *Clin. Exp. Allergy*, 35, 1227–1233.
- [9] Buhlmann, P. and Hothorn, T. (2007), Boosting Algorithms: Regularization, Prediction and Model Fitting , *Statistical Science*, 22, 4, 477–505.