

Identification de phénotypes symptomatiques d'arthrose digitale à partir d'une méthode de clustering hiérarchique : résultats de la cohorte DIGICOD

Marie Binvinat^{1,2}, Gabriel Pires², Nicolas Tchitchek², Félicie Costantino³, Alice Courties¹, David Klatzmann², Bernard Combe⁴, Maxime Dougados⁵, Pascal Richette⁶, Encarnita Mariotti-Ferrandiz², Francis Berenbaum¹, Jérémie Sellam¹

¹ Sorbonne Université, Hôpital Saint-Antoine, Inserm, 75012 Paris, France

² Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Inserm URMS_959, 75013 Paris, France

³ Université Paris Saclay, Hôpital Ambroise Paré, 92104 Boulogne, France

⁴ Université de Montpellier, Montpellier, France

⁵ Université de Paris, Hôpital Cochin, Inserm UMR_1153 75014 Paris, France

⁶ Université de Paris, Hôpital Lariboisière, Paris, France

Rationnel : L'arthrose digitale (AD) est une maladie hétérogène de par ses facteurs de risque, sa localisation ou sa sévérité. Cette hétérogénéité s'applique également à sa présentation clinique. Notre objectif est de déterminer des phénotypes cliniques d'AD à partir des symptômes cardinaux (douleur, gêne fonctionnelle, raideur, gêne esthétique) par une approche intégrative.

Matériels et Méthodes : Nous avons étudié les données cliniques de 389 patients inclus dans la cohorte DIGICOD. Il s'agit d'une cohorte observationnelle monocentrique hospitalière comprenant des patients de plus de 35 ans présentant une AD symptomatique d'au moins deux articulations excluant des patients ayant un rhumatisme inflammatoire ou microcristallin (1). Une analyse en clustering hiérarchique a été effectuée avec une méthode de Ward D2 et une distance euclidienne à partir des sous-scores AUSCAN (0-100) respectivement douleur, fonction, raideur, ainsi que l'échelle visuelle analogique (EVA) de la gêne esthétique (0-100 mm). Les différences entre les clusters ont été évaluées par des tests non paramétriques (Kruskal-Wallis et Wilcoxon) ainsi que par un test exact de Fisher. Une correction de Bonferroni a été appliquée sur les valeurs p ajustées pour les tests multiples.

Résultats : Nous avons identifié 5 clusters cliniques (figure 1) et déterminé leurs caractéristiques (figure 2) :

- Cluster 1 (N=88) : patients pauci-symptomatiques
- Cluster 2 (N=91) : symptômes modérés avec prédominance d'une gêne fonctionnelle,
- Cluster 3 (N=80) : gêne esthétique isolée
- Cluster 4 (n=42) : pluri-symptomatique avec un score élevé sur la raideur, la gêne fonctionnelle et la douleur (AUSCAN douleur moyen $\geq$ 40 mm),
- Cluster 5 (N=88) pluri-symptomatique (identique au cluster 4) avec en plus une intensité élevée de gêne esthétique (EVA esthétique moyenne à 73.66 mm)

L'âge et la durée de l'AD étaient significativement différents parmi les groupes et plus élevés dans les groupes pluri-symptomatiques 4 et 5 ($p=0,06$ et $p=0,0002$). Les hommes étaient principalement représentés dans les clusters 1 et 2 ($p=0,002$). Le syndrome métabolique représentait 45,4 % du cluster 5 contre 26,1 % du cluster 1 ($p=0,01$). La gêne esthétique (cluster 3 et 5) était associée à un nombre plus élevé de nodosités ($p=0,0003$) et à une AD érosive ($p=0,04$). Les groupes 3, 4 et 5 étaient plus sévères sur le plan radiographique, avec une somme plus élevée du score de Lawrence de Kellgren pour l'ensemble des articulations de la main ($p<0,00001$) par rapport au groupe 1 pauci-symptomatique. Les groupes 4 et 5 pluri-symptomatiques présentent également

un score d'anxiété et de dépression (HAD) plus élevé ($p=0,0004$). La principale attente des patients dans tous 5 clusters était une amélioration fonctionnelle à l'exception de la douleur pour le cluster 5.

Conclusions : Nous avons identifié 5 phénotypes cliniques symptomatiques d'AD, caractérisés par une importante hétérogénéité dans l'intensité des symptômes. Notre travail illustre l'importance de proposer une prise en charge thérapeutique personnalisée basée sur les symptômes.

1: Sellam J et al, Joint Bone Spine 2021 [PMID: 33689840](#)

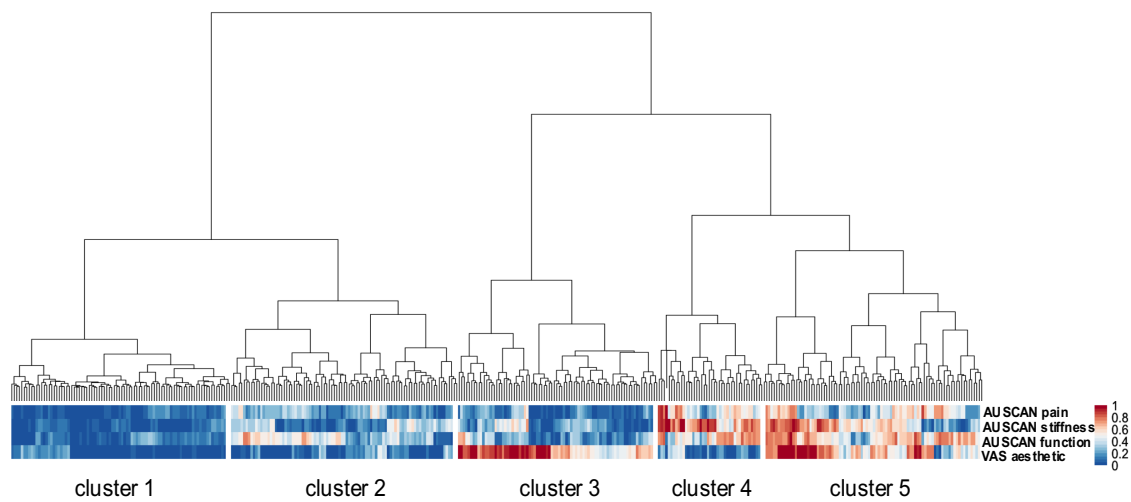


Figure 1. identification de phénotypes d'AD par clustering hiérarchique à partir des 389 patients de la cohorte DIGICOD . Les valeurs normalisées du AUSCAN douleur, raideur, fonction et de l'EVA esthétique sont représentées selon l'échelle de couleur indiquée sur la légende de la figure. Chaque colonne représente un patient.

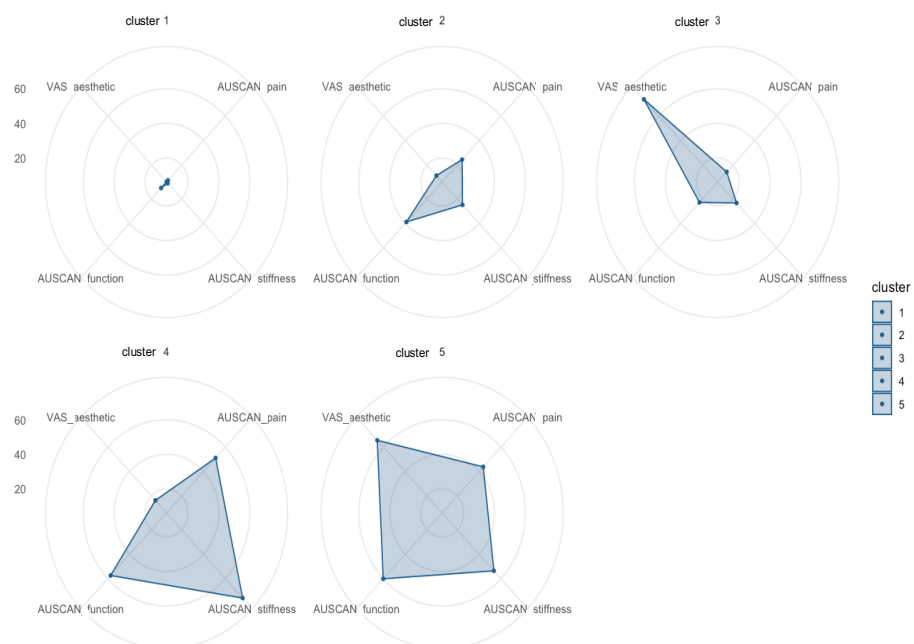


Figure 2. Contribution des symptômes cardinaux dans les différents *cluster* d'AD. Pour chaque *cluster* sont représentées les valeurs moyennes des scores AUSCAN douleur (pain), raideur (stiffness), fonction (function) normalisées et l'EVA (VAS aesthetic) esthétique normalisée.

		Overall (N= 389)	Cluster 1 (N = 88)	Cluster 2 (N = 91)	Cluster 3 (N = 80)	Cluster 4 (N= 42)	Cluster 5 (N= 88)					
demographic criteria								p.value	p.adj		SMD	Missing (%)
age (mean (SD))		66.50 (7.41)	64.89 (8.99)	65.72 (7.15)	65.92 (6.27)	68.28 (7.33)	68.58 (6.40)	0.004	0.066		0.273	0
sex (%)	Femme	329 (84.6)	62 (70.5)	72 (79.1)	74 (92.5)	37 (88.1)	84 (95.5)	<0.0001	0.0002	NS	0.363	0
	Homme	60 (15.4)	26 (29.5)	19 (20.9)	6 (7.5)	5 (11.9)	4 (4.5)					
metabolism												
BMI (mean (SD))		25.09 (4.36)	24.79 (3.85)	25.96 (5.26)	24.37 (3.59)	26.02 (3.58)	24.71 (4.64)	0.072	1	NS	0.218	1.3
metabolic syndrom (%)	0	243 (62.5)	62 (70.5)	57 (62.6)	51 (63.7)	27 (64.3)	46 (52.3)	0.243	1	NS	0.261	2.6
	1	136 (35.0)	23 (26.1)	30 (33.0)	28 (35.0)	15 (35.7)	40 (45.5)					
CRP (%)	0	289 (74.3)	67 (76.1)	69 (75.8)	52 (65.0)	32 (76.2)	69 (78.4)	0.182	1	NS	0.247	17
	1	34 (8.7)	4 (4.5)	8 (8.8)	8 (10.0)	3 (7.1)	11 (12.5)					
OA histor												
HOA_duration (mean (SD))		12.83 (9.66)	8.25 (6.62)	12.70 (9.72)	13.64 (9.49)	13.98 (9.42)	16.29 (10.82)	<0.0001	<0.0001	****	0.8	3.1
HOA familial history (%)	0	114 (29.3)	20 (22.7)	27 (29.7)	22 (27.5)	17 (40.5)	28 (31.8)	0.343	1	NS	0.245	3.1
	1	263 (67.6)	65 (73.9)	62 (68.1)	57 (71.2)	22 (52.4)	57 (64.8)					
radiographic OA												
erosive HOA (%)	0	255 (65.6)	69 (78.4)	61 (67.0)	49 (61.3)	31 (73.8)	45 (51.1)	0.002	0.036	*	0.29	0.3
	1	134 (34.4)	19 (21.6)	30 (33.0)	31 (38.8)	11 (26.2)	43 (48.9)					
KL_score_sum (mean (SD))		46.14 (17.73)	37.87 (17.47)	43.24 (18.23)	48.04 (17.15)	48.92 (16.04)	54.64 (14.30)	<0.0001	<0.0001	****	0.474	4.1
clinical examination												
main expectation (%)	aesthetic	30 (7.7)	7 (8.0)	0 (0.0)	18 (22.5)	0 (0.0)	5 (5.7)	<0.0001	0.0003	***	0.473	0
	function	194 (49.9)	48 (54.5)	48 (52.7)	32 (40.0)	26 (61.9)	40 (45.5)					
	pain	164 (42.2)	32 (36.4)	43 (47.3)	30 (37.5)	16 (38.1)	43 (48.9)					
prehension strong hand (mean (SD))		26.06 (12.58)	31.84 (14.81)	28.26 (12.01)	24.02 (9.33)	21.90 (10.61)	21.84 (11.67)	<0.0001	<0.0001	****	0.434	0
Number of swollen joints 30 (mean (SD))		1.21 (2.13)	0.83 (1.78)	1.12 (2.25)	1.39 (2.73)	0.93 (1.67)	1.68 (1.81)	0.075	1	NS	0.215	0.3
Number of pressure pain joint 30 (mean (SD))		4.60 (4.49)	2.55 (3.35)	3.97 (3.50)	3.92 (3.62)	7.24 (6.04)	6.65 (4.91)	<0.0001	<0.0001	****	0.546	0
Number of nodosity 30 (mean (SD))		12.26 (7.47)	10.11 (6.78)	10.97 (7.98)	13.07 (6.78)	12.74 (6.71)	14.80 (7.79)	0.0002	0.003	**	0.316	0

Table 1 Variables descriptives de la cohorte Digicod à partir de chaque cluster