



Identification de différents phénotypes de psoriasis

Christiane Guinot

Sommaire

Contexte et objectifs de l'étude

Questionnaire, patients et données

Plan d'analyse et méthodes

- Résumé de l'information
- Recherche d'une typologie
- Développement d'un outil de classification

Résultats

Conclusion/discussion et perspectives

Sommaire

Contexte et objectifs de l'étude

Questionnaire, patients et données

Plan d'analyse et méthodes

- Résumé de l'information
- Recherche d'une typologie
- Développement d'un outil de classification

Résultats

Conclusion/discussion et perspectives



Contexte

Il existe des formes cliniques extrêmement variées de psoriasis. Il existe également des patients dont l'évolution et la réponse aux traitements est différente.

Depuis 1985 différents articles ont mis en évidence des différences entre un psoriasis précoce et un psoriasis survenu plus tardivement.

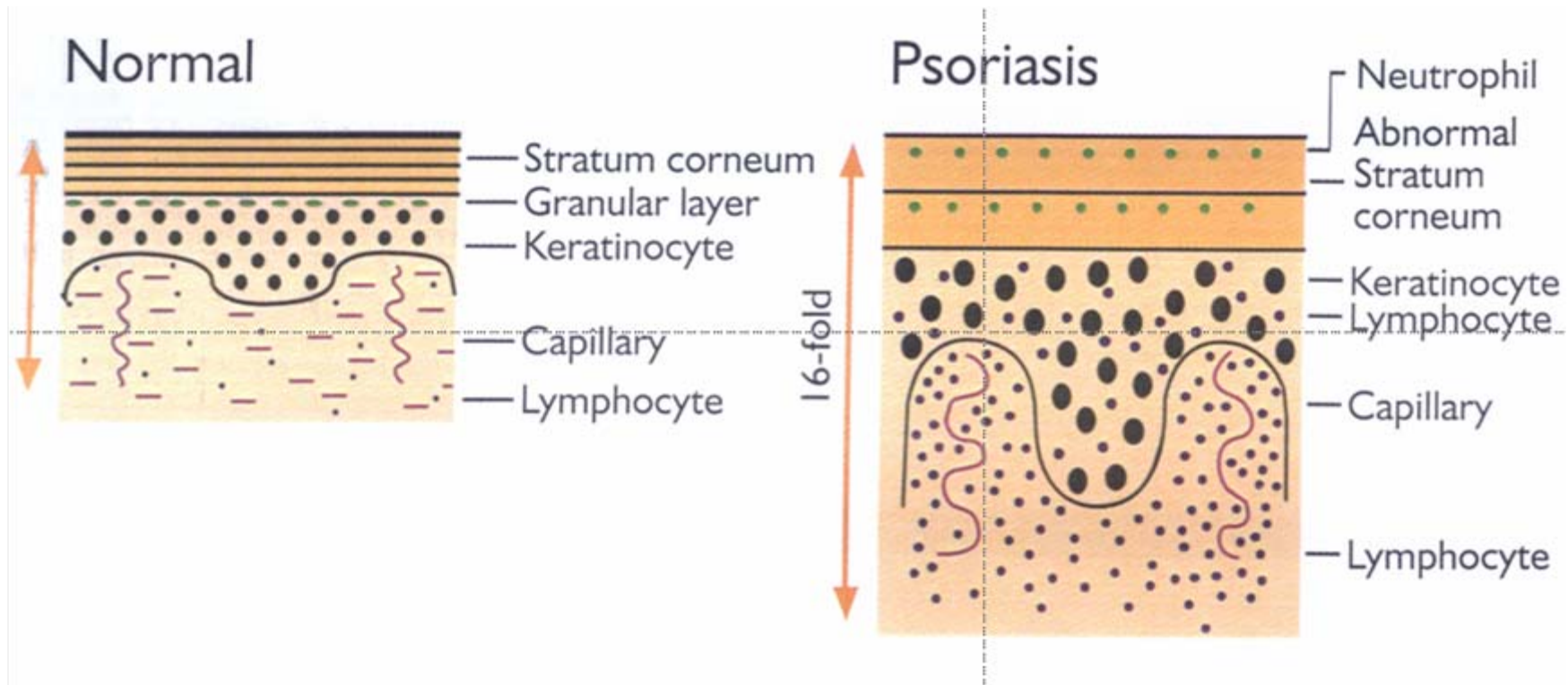
Henseler T, Christopher E. Psoriasis of early and late onset: characterization of two types of psoriasis vulgaris. J Am Acad Dermatol 1985 Sep; 13:450-6.

Contexte

- ~ 2% de la population
- Aspect variable : rougeurs et squames pouvant se disposer sous la forme de plaques, de gouttes localisées ou de manière diffuse sur le corps.
- Souvent limité sur des zones bastions : coudes, genoux, cuir chevelu.
- Peut débuter n'importe quand dans la vie, souvent sur un terrain prédisposé génétiquement, et suite à facteur déclenchant : rupture, deuil, infection, médicament prescrit pour autre maladie...
- Evolution en général chronique avec poussées et rémissions.
- peut réduire de façon importante la qualité de vie.

Contexte

Coupe de peau



Contexte

Jusqu'à présent, la démarche principalement utilisée pour étudier la diversité phénotypique du psoriasis était de comparer les patients selon **une caractéristique clinique particulière**, choisie à partir de connaissances empiriques.

Peut-on mettre en évidence de façon scientifique **des groupes de patients** homogènes du point de vue de certaines caractéristiques cliniques, **sans avoir à formuler d'hypothèse a priori** ?

Analyse des données multidimensionnelles



Contexte

Méthodes d'analyse des données

Ces méthodes ont étendues les méthodes statistiques descriptives au **traitement de plus de deux variables à la fois**.

Ces méthodes permettent la confrontation de nombreuses informations à la fois, ce qui est plus riche que l'examen séparé de chaque information, et les **représentations graphiques** qu'elles fournissent sont des **outils de synthèses clairs**.

Contexte

Méthodes d'analyse des données

Ces méthodes regroupent :

→ les **méthodes factorielles** qui sont fondées sur la recherche de **variables de synthèse** (composantes principales) qui résument au mieux l'information contenues dans les données en **distinguant les caractéristiques pertinentes** du bruit.

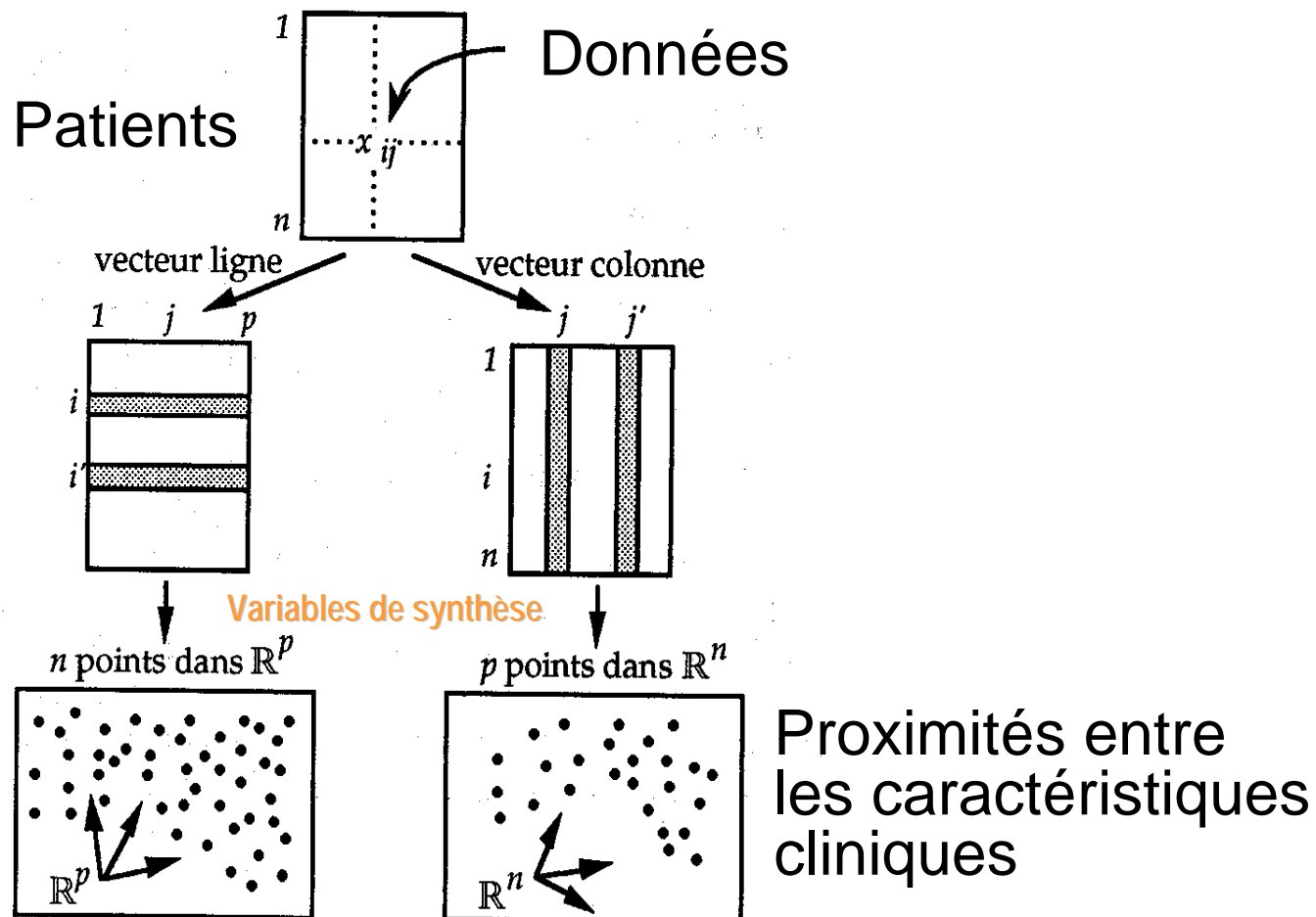
→ les **méthodes de classification** qui produisent des regroupements à la suite de calculs algorithmiques.

Contexte

Méthodes factorielles

Caractéristiques cliniques

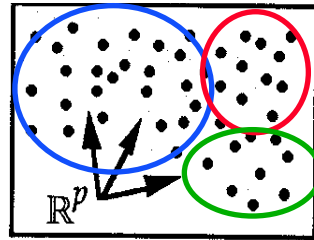
Schéma :
Lebart et al,
Dunod 1995



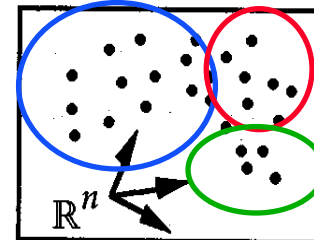
Contexte

Méthodes de classification

Proximités
entre les
patients



Proximités entre
les caractéristiques
cliniques



A partir des variables de synthèse obtenues grâce aux méthodes factorielles, l'utilisation de méthodes de classification produit des **regroupements de patients présentant des caractéristiques cliniques communes.**

Objectifs de l'étude

Une étude a été mise en place en 2003, dans le but de :

- ❶ Décrire un **large échantillon** de patients atteints de psoriasis ;
- ❷ **Rechercher des groupes de patients**, homogènes sur le plan clinique et sur le plan évolutif, **sans hypothèse a priori** ;
- ❸ Développer un outil de classification qui permette **d'affecter un nouveau patient** dans un des types définis précédemment.

Sommaire

Contexte et objectifs de l'étude

Questionnaire, patients et données

Plan d'analyse et méthodes

- Résumé de l'information
- Recherche d'une typologie
- Développement d'un outil de classification

Résultats

Conclusion/discussion et perspectives

Questionnaire

Patient

Sexe, poids, taille, âge, phototype (*Fitzpatrick, 1988*)

Aspect clinique du psoriasis

Aspect lésionnel, âge du début, localisation des plaques au moment de la poussée la plus sévère, manifestations articulaires, prurit, effet des facteurs environnementaux sur les poussées, évolution, antécédents familiaux, antécédents familiaux de rhumatisme psoriasique, antécédents familiaux d'atopie

Traitements reçus : efficacité et tolérance

Patients

Étude : juillet 2004 à novembre 2005

→ Envoi de 3812 questionnaires à 333 dermatologues francophones exerçant à l'hôpital ou en cabinet privé

1489 questionnaires (39%) retournés par 180 dermatologues

Cabinets privés : 77%

Hôpitaux : 23%

→ Patients : formes très légères à très graves, quels que soient le sexe et l'âge du patient



Données

Caractéristiques retenues pour l'analyse

- Aspect lésionnel
 - plaques, en goutte, mixte, pustuleux
- Age du début du psoriasis
 - <30, 30 à 49, 50 et plus
- Zones atteintes pendant la poussée la plus sévère
 - cheveux, visage, abdomen, thorax, avant-bras, bras, coude, genoux, cuisse, dos, fesses, grand plis, appareil génital, jambes, lombes, paumes, plantes, ongles des pieds, ongles des mains



Données

Caractéristiques retenues pour l'analyse

- Rhumatisme psoriasique
- Prurit
- Effet des facteurs environnementaux
 - événement de vie, Koebner, changement de saison, maladie infectieuse, soleil et mer (améliore/blanchit, aggrave/sans effet/ne sait pas)
- Évolution
 - continue, rémission*
- Antécédents familiaux :
 - psoriasis, rhumatisme psoriasique, atopie

* Les patients en 1ère poussée (9%) ont été écartés de l'analyse.

Sommaire

Contexte et objectifs de l'étude

Questionnaire, patients et données

Plan d'analyse et méthodes

- Résumé de l'information
- Recherche d'une typologie
- Développement d'un outil de classification

Résultats

Conclusion/discussion et perspectives



Plan d'analyse

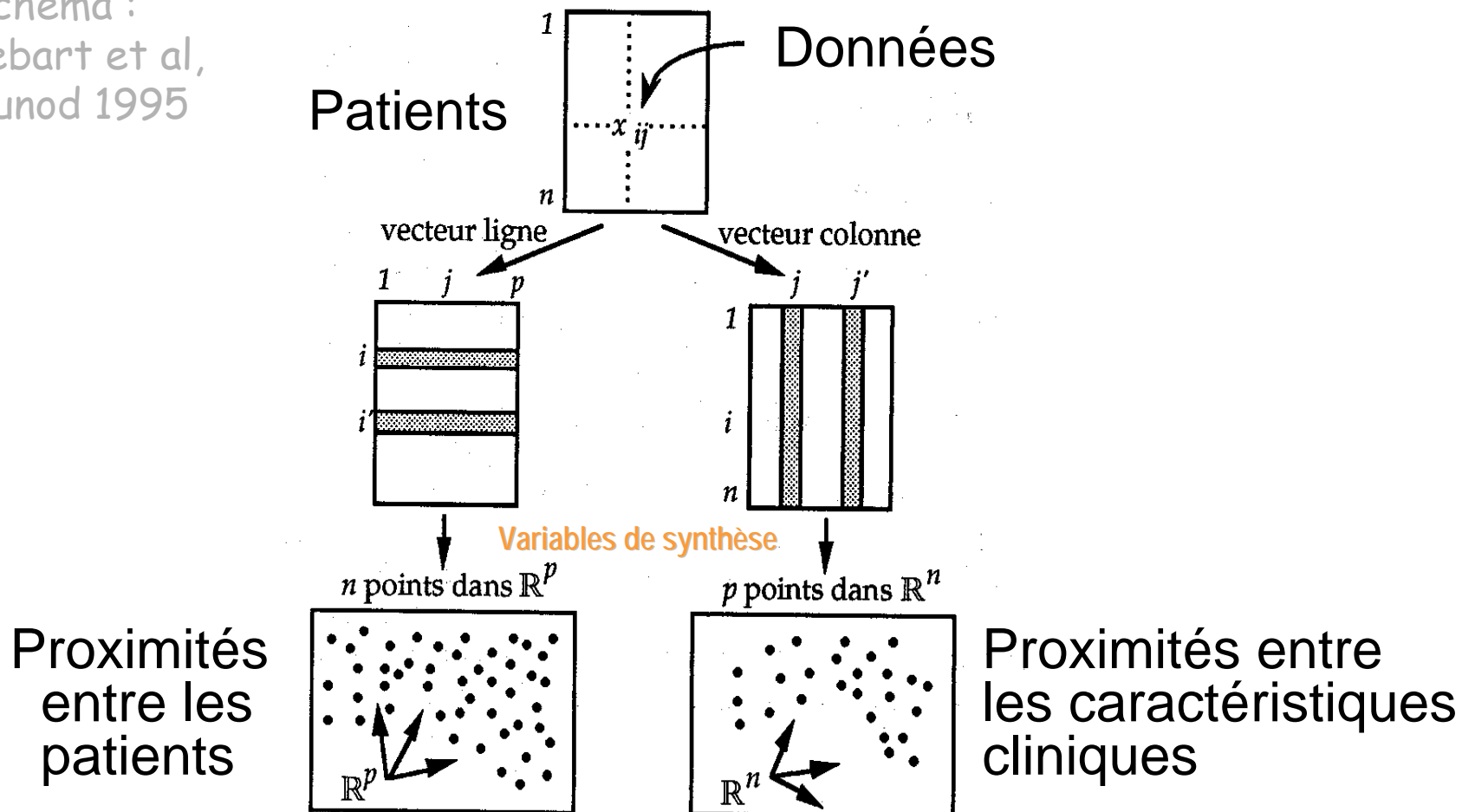
- 1) Description des patients, étude des liens entre leurs caractéristiques cliniques et **résumé de l'information** par construction de variables de synthèse **Méthode factorielle**
- 2) **Recherche de typologie** : identification de groupes de patients présentant des caractéristiques cliniques homogènes à partir des variables de synthèse **Méthode de classification**
- 3) **Développement d'un outil de classification** : construction de règles d'attribution dans les classes à partir de caractéristiques cliniques **Méthode de discrimination**

Résumé de l'information

Méthodes factorielles

Caractéristiques cliniques

Schéma :
Lebart et al,
Dunod 1995



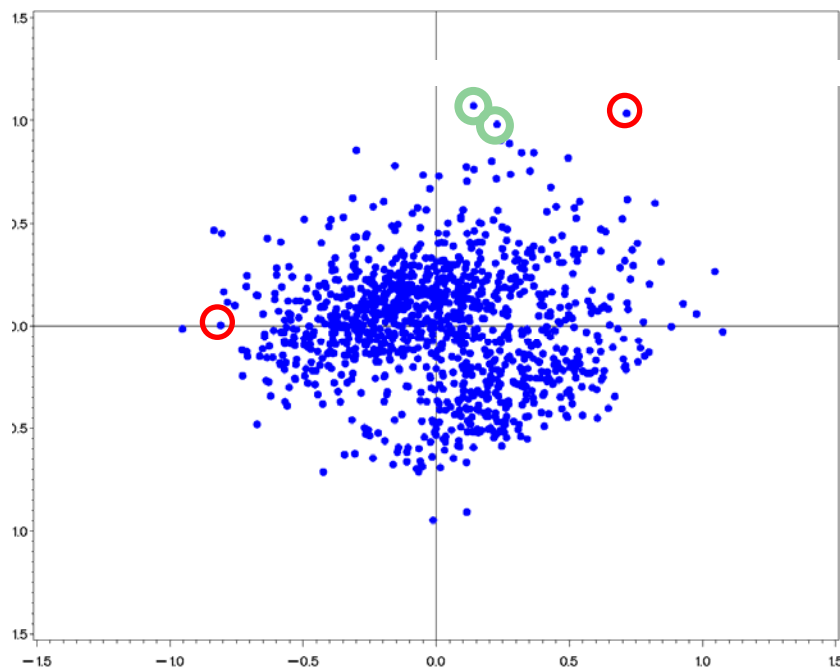
Résumé de l'information

Méthodes factorielles

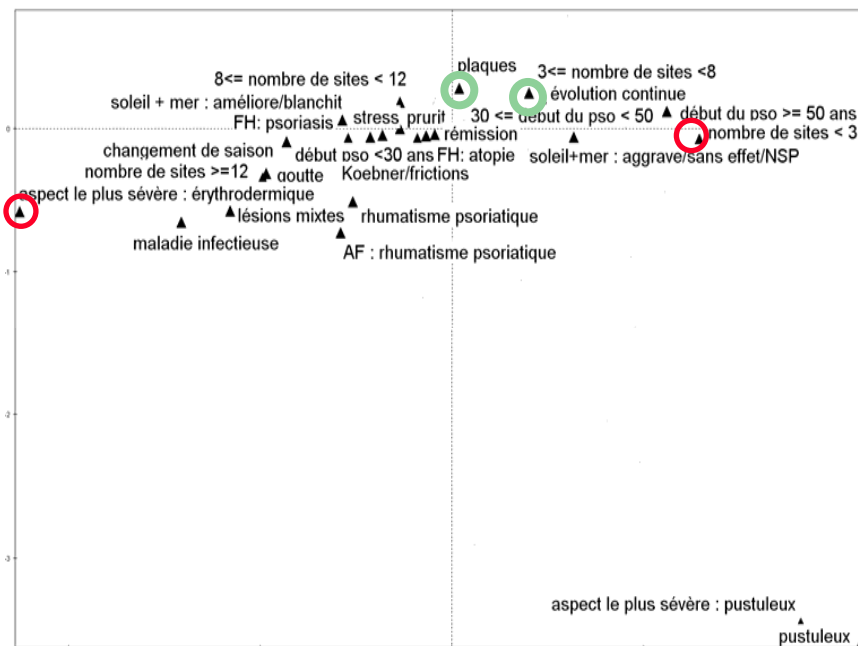
Patients présentant les
mêmes caractéristiques

Caractéristiques présentées
par les mêmes patients

Comment lire les cartes ?



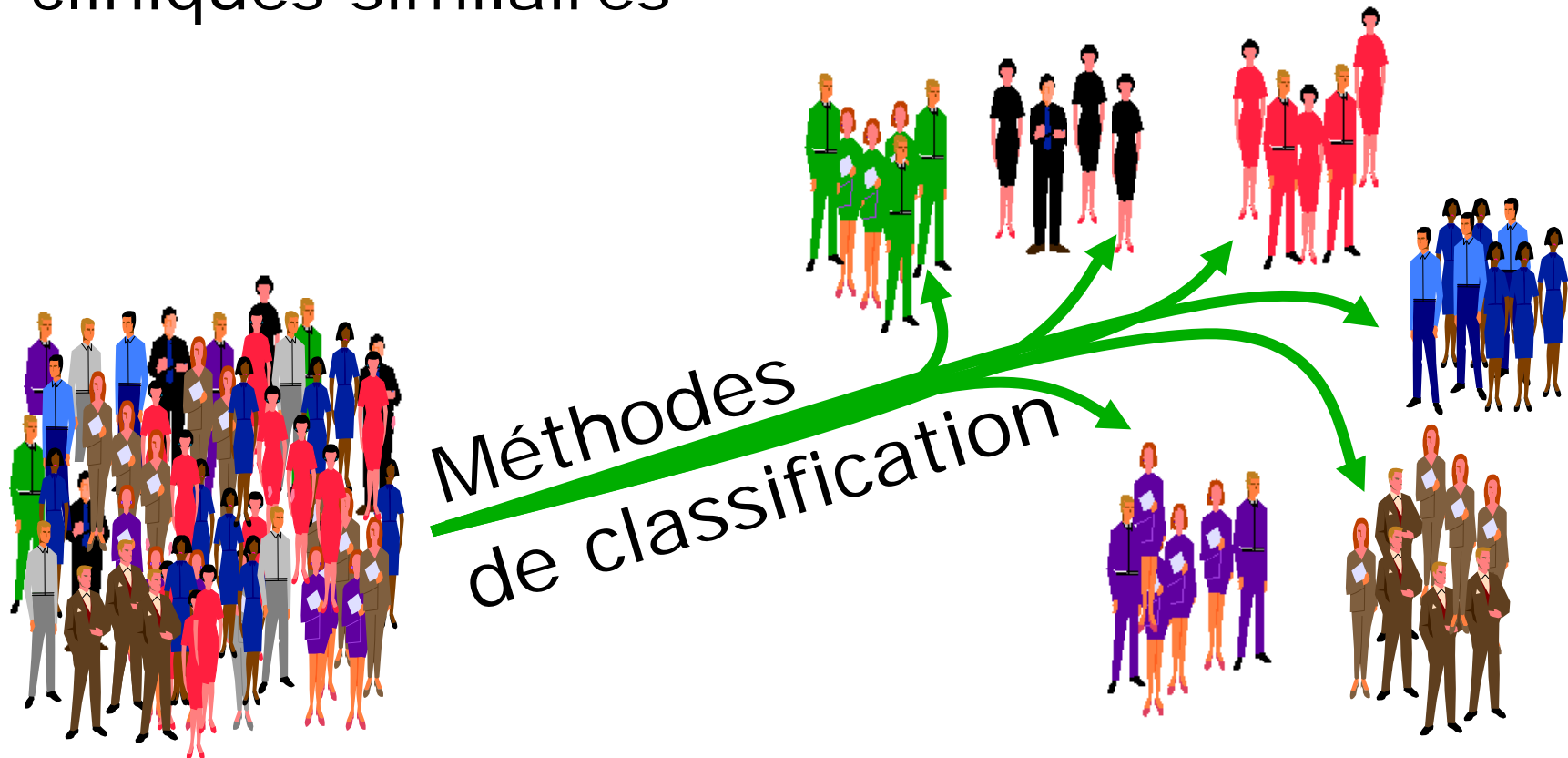
Patients présentant des
caractéristiques différentes



Caractéristiques présentées
par des patients différents

Recherche de typologie

Identifier à partir des variables de synthèse obtenues précédemment des groupes de patients présentant des caractéristiques cliniques similaires

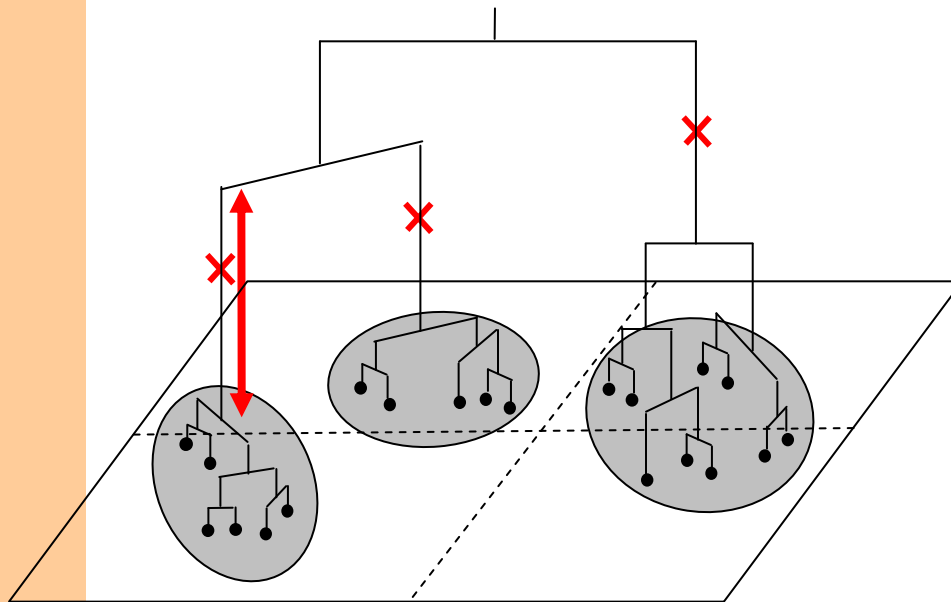


Recherche de typologie

Méthodes de classification

Détermination du nombre de classes (Dendrogramme)

Classification ascendante hiérarchique (Ward)



1 classe

3 classes

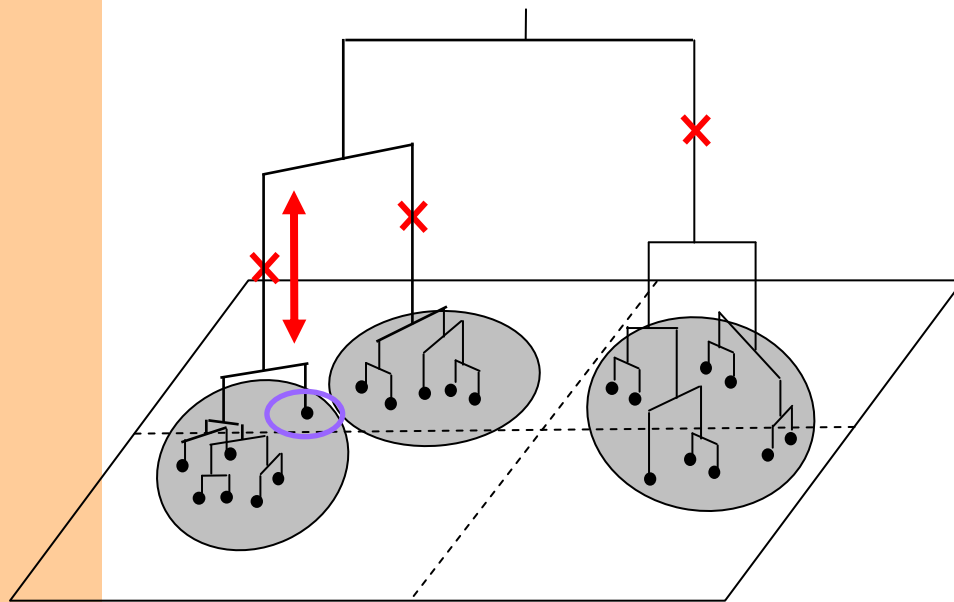
...
N-1 classes
N classes

Recherche de typologie

Méthodes de classification

Détermination du nombre de classes (Dendrogramme)

Classification ascendante hiérarchique (Ward)

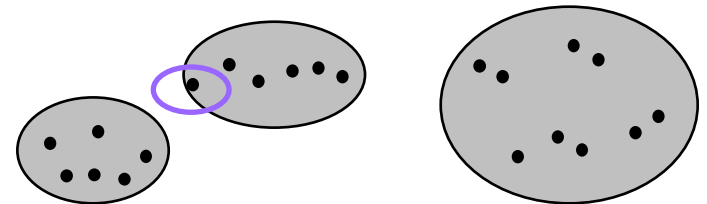


3 classes

Schémas d'après Lebart et al, Dunod 1995

Affectation optimale des individus aux classes

Nuées dynamiques



3 classes



Outil de classification

Méthodes discriminantes

Construction de règles d'attribution dans les classes à partir de toutes les caractéristiques cliniques :

- Construction de règles d'attribution dans les classes :
 - analyse factorielle discriminante sur les variables dichotomisées,
 - sur les composantes : analyse discriminante pour obtenir des fonctions discriminantes
 - régression des fonctions discriminantes sur les variables d'origine

Outil de classification

Principe des règles d'attribution

Affecter un individu à une classe à partir de calculs de scores.

Exemple avec deux classes :

score $A >$ score B  classe 1, sinon classe 2

	Règle d'attribution	
Valeur de base	a_0	b_0
Si caractéristique 1 alors	a_1	b_1
Si caractéristique 2 alors	a_2	b_2
...
Si caractéristique p alors	a_p	b_p

$$\text{Score } A = (a_0 + \dots + a_p) \quad \text{Score } B = (b_0 + \dots + b_p)$$

Sommaire

Contexte et objectifs de l'étude

Questionnaire, patients et données

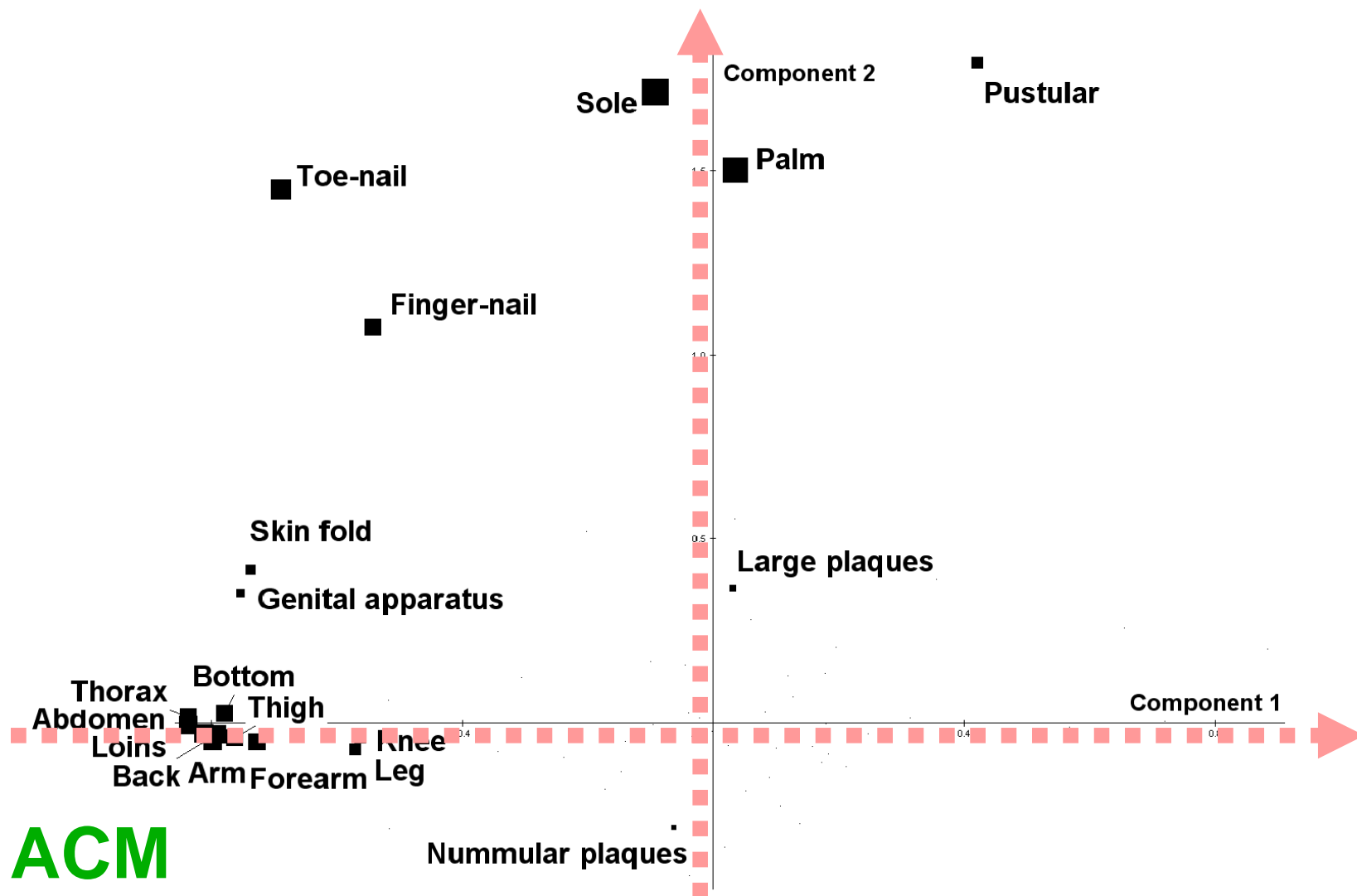
Plan d'analyse et méthodes

Résultats

- Résumé de l'information
- Recherche d'une typologie
- Développement d'un outil de classification

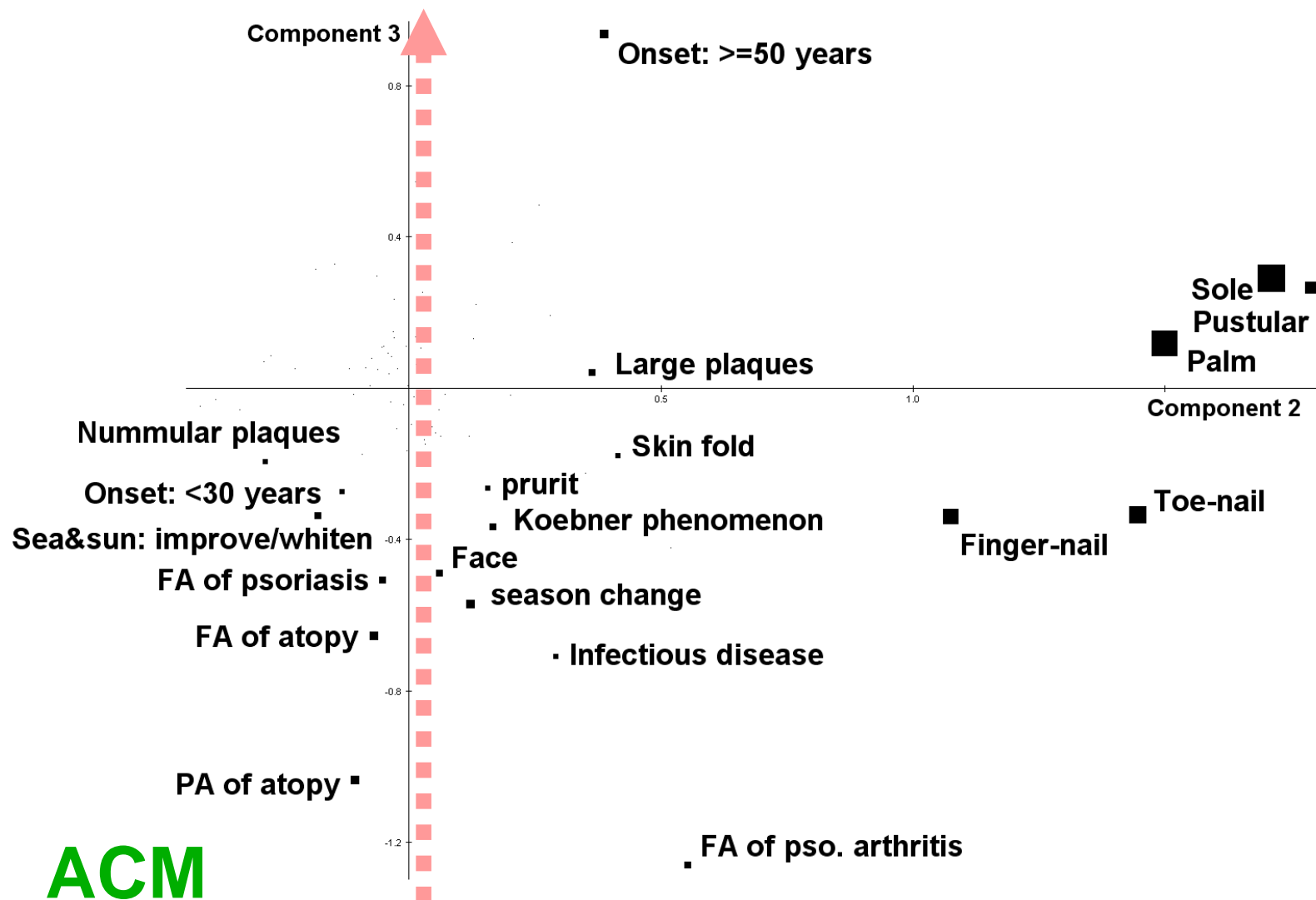
Conclusion/discussion et perspectives

Résumé de l'information



ACM

Résumé de l'information



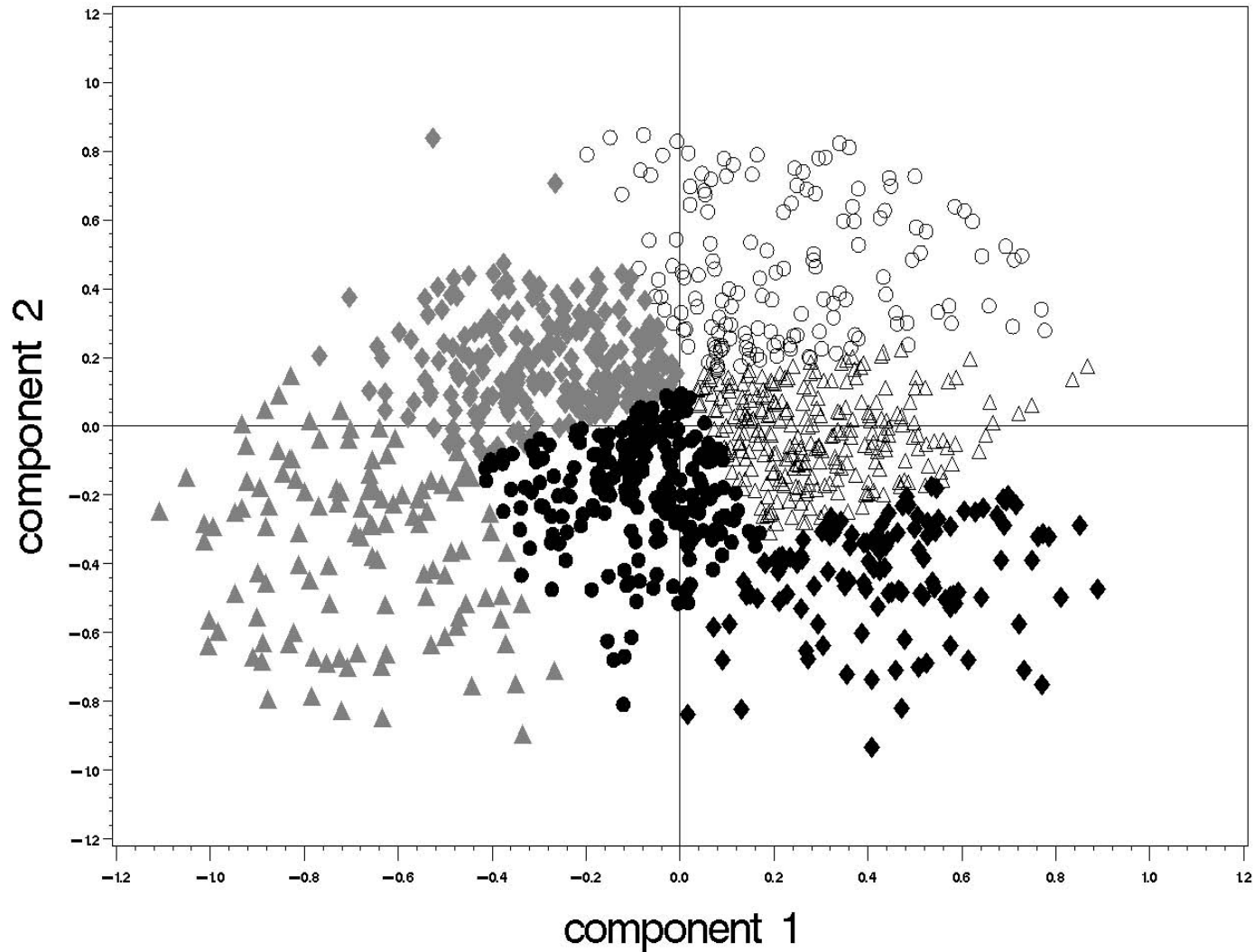
ACM

Recherche de typologie

Dendrogramme



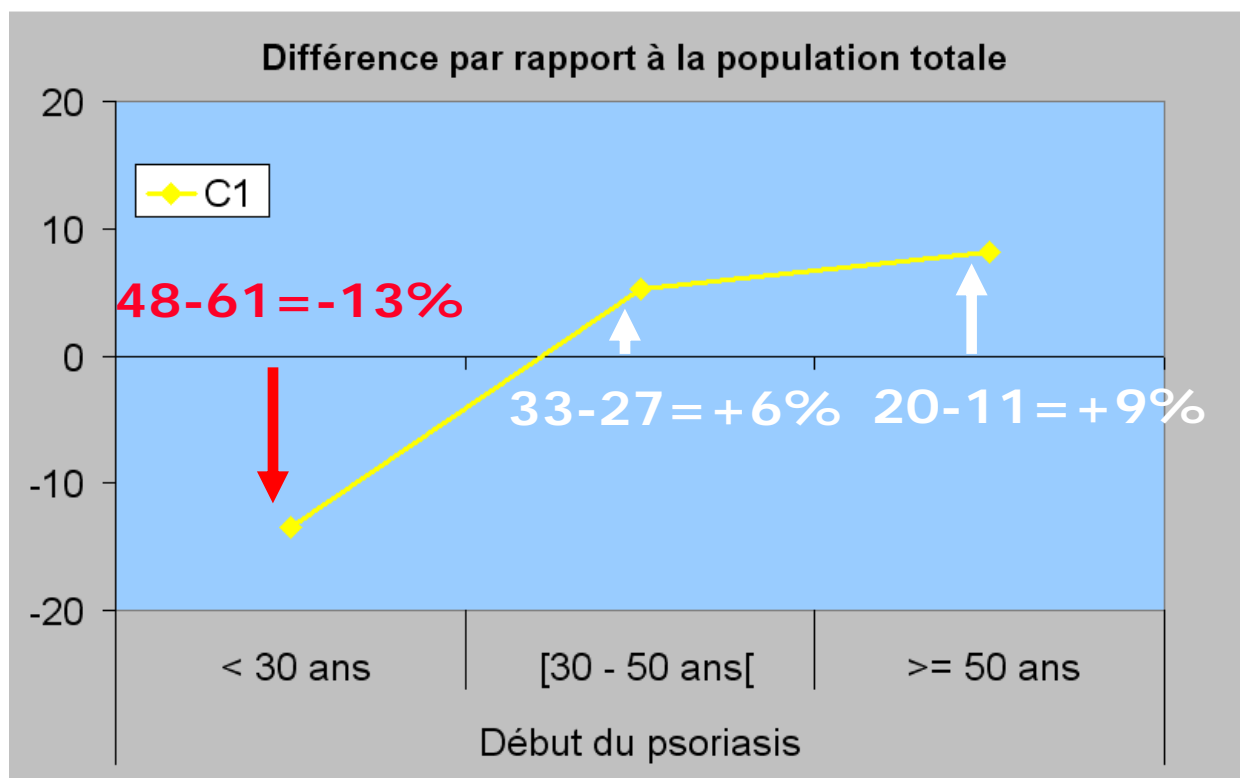
Recherche de typologie



Cluster △ △ △ C1 ○ ○ ○ C2 ◆ ◆ ◆ C3 ▲ ▲ ▲ C4 ● ● ● C5 ◆ ◆ ◆ C6

Recherche de typologie

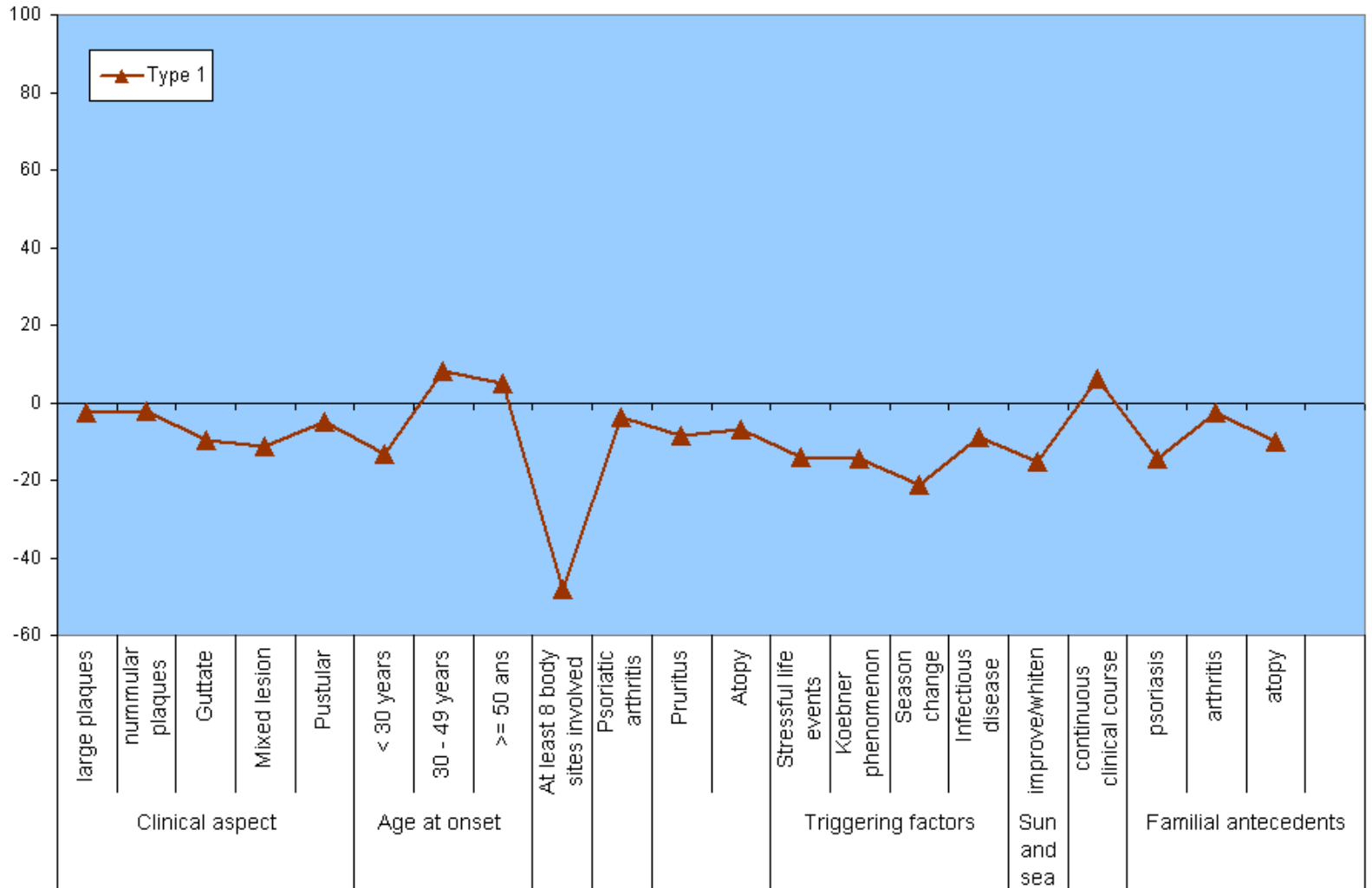
Caractérisation des classes



Variables (%)	C1	C2	C3	C4	total
< 30 ans	48	72	71	56	61
Début du psoriasis [30 - 50 ans[33	25	20	33	27
>= 50 ans	20	3	9	11	11

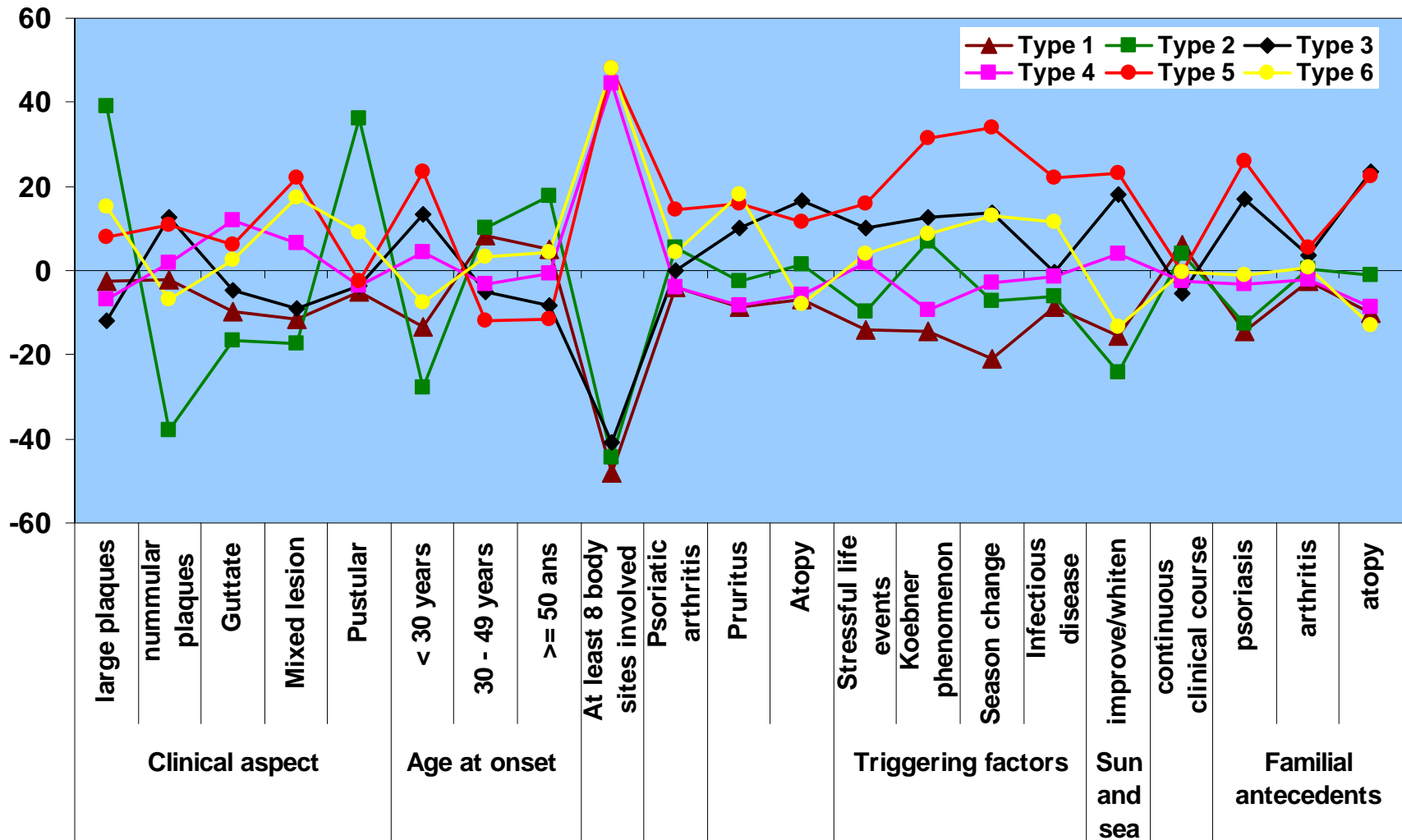
Recherche de typologie

Caractérisation du type 1



Recherche de typologie

Comparaison des profils



Recherche de typologie

Typology	Clinical characteristics
Type 1 (n = 328)	Large or nummular plaques lesions; late onset (≥ 30 years); few body sites affected by psoriasis during the most severe flare; the areas the more frequently affected are the scalp (55%) and the elbow (56%); no psoriatic arthritis; no pruritus; no atopy, insensitive to potential aggravating factors; not improved by sun and sea; continuous clinical course; no familial antecedents of psoriasis; no familial antecedents of psoriatic arthritis, no familial antecedents of atopy. <i>no smoker.</i>
Type 2 (n = 93)	Large plaques or pustular lesions; late onset (≥ 30 years); few body sites affected by psoriasis during the most severe flare; the areas the more frequently affected are the palm (88%) and the sole (81%); psoriatic arthritis; not aggravated or triggered by stressful life events, season change or infectious disease; not improved by sun and sea; no familial antecedents of psoriasis. <i>Contact dermatitis; smoker.</i>
Type 3 (n = 127)	Large or nummular plaques lesions; early onset (< 30 years); few body sites affected by psoriasis during the most severe flare; the areas the more frequently affected are the scalp (85%) and the elbow (60%); pruritus; atopy; aggravated or triggered by stressful life events; trauma (Koebner phenomenon) and seasonal change; improved by sun and sea; discontinuous clinical course; familial antecedents of psoriasis; familial antecedents of psoriatic arthritis; familial antecedents of atopy. <i>Women; contact dermatitis.</i>

Recherche de typologie

Typology	Clinical characteristics
Type 4 (n = 396)	Plaques, Guttate or mixed lesions; numerous body sites affected by psoriasis during the most severe flare; palms, soles and nails are less frequently affected; no psoriatic arthritis; no pruritus; no atopy, not aggravated or triggered by trauma (Koebner phenomenon); no familial antecedents of psoriatic arthritis; no familial antecedents of atopy. <i>No smoker</i>
Type 5 (n = 131)	Plaques, Guttate or mixed lesions; early onset (< 30 years); numerous body sites affected by psoriasis during the most severe flare; palms and soles are less frequently affected; psoriatic arthritis; pruritus; atopy; aggravated or triggered by stressful life events, trauma (Koebner mechanism), season change and infectious disease; improved by sun and sea; familial antecedents of psoriasis; familial antecedents of psoriatic arthritis; familial antecedents of atopy. <i>Psoriasis aggravated or triggered by toxidermy; gain of weight and alcohol consumption; smoker.</i>
Type 6 (n = 108)	Plaques, Guttate, mixed or pustular lesions; numerous body sites affected by psoriasis during the most severe flare; pruritus; no atopy; aggravated or triggered by season change and infectious disease; not improved by sun and sea; no familial antecedents of atopy. <i>Men; psoriasis aggravated or triggered by gain of weight and alcohol consumption; smoker; lipid disorders; high blood pressure; diabetes; alcoholism disorders; hepatopathy.</i>

Attribution d'un patient dans un type

	Discriminant functions					
	F1	F2	F3	F4	F5	F6
Constant	67	-45	-15	-96	-227	-312
Clinical aspect						
Large plaques	-4	13	-8	-1	7	12
Nummular plaques	-4	-15	3	2	11	2
Guttate	-3	-7	-1	6	-1	-2
Mixed lesion	-4	-6	-2	-1	14	9
Pustular	-15	91	-12	-10	-5	36
Age at onset of psoriasis						
< 30 years	-1	-23	9	2	7	-12
30 - 49 years	3	-15	5	0	1	-8
>= 50 years	0	0	0	0	0	0
body sites affected during the most severe flare						
Scalp	-10	-31	9	4	11	11
Face	-11	-9	6	-2	22	9
Forearm	-16	-19	-18	17	16	22
Arm	-14	-16	-16	14	16	20
Elbow	2	-19	3	-1	4	2
Thigh	-25	-32	-26	25	28	31
Knee	-9	-7	-11	12	5	7
leg	-7	-19	-2	7	8	10
Back	-15	-19	-15	17	10	18
loins	-17	-18	-24	21	20	15
Thorax	-5	-4	-3	3	4	9
Abdomen	-12	-11	-10	12	6	18
Genital apparatus	-5	7	-2	-6	12	20
Bottom	-13	-19	-12	14	11	18
Skin fold	-3	-5	-1	-6	13	21
Toe-nail	-16	3	-13	-6	29	59
Finger-nail	-4	22	8	-16	15	20
Palm	-11	62	-21	-11	-4	70
Soles	-20	106	-20	-24	-11	113
Clinical course						
Continuous	3	0	-4	1	-1	-2
Discontinuous	0	0	0	0	0	0
Psoriatic arthritis: yes	-3	14	5	-8	13	1
Personal antecedents of atopy: yes	-5	1	22	-11	12	-6
Pruritus: yes	-3	-6	3	-2	6	7
Triggering factors						
Stressful life events	-5	-4	7	0	4	-1
Koebner phenomenon	-7	7	7	-7	15	5
Season change	-10	-8	8	-1	17	3
Infectious disease	-8	-11	-1	-3	28	13
Sun and sea: improve/whiten	-1	-5	12	-3	6	-14
Familial antecedents of psoriasis: yes	-8	-5	8	-2	15	1
Familial antecedents of psoriasis arthritis: yes	-7	-18	9	0	12	3
Familial antecedents of atopy: yes	-9	-7	11	-3	19	-2

Large plaques, age at onset
 >= 50 years, elbow, knee,
 continuous clinical course.



$$F1 = 67 - 4 + 0 + 2 - 9 + 3 = 59$$

$$F2 = -45 + 13 + 0 - 19 - 7 + 0 = -58$$

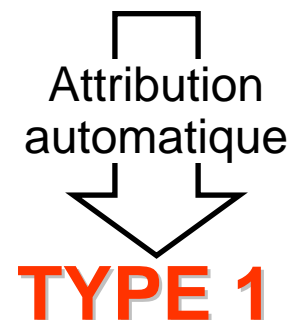
$$F3 = -15 - 8 + 0 + 3 - 11 - 4 = -35$$

$$F4 = -96 - 1 + 0 - 1 + 12 + 1 = -85$$

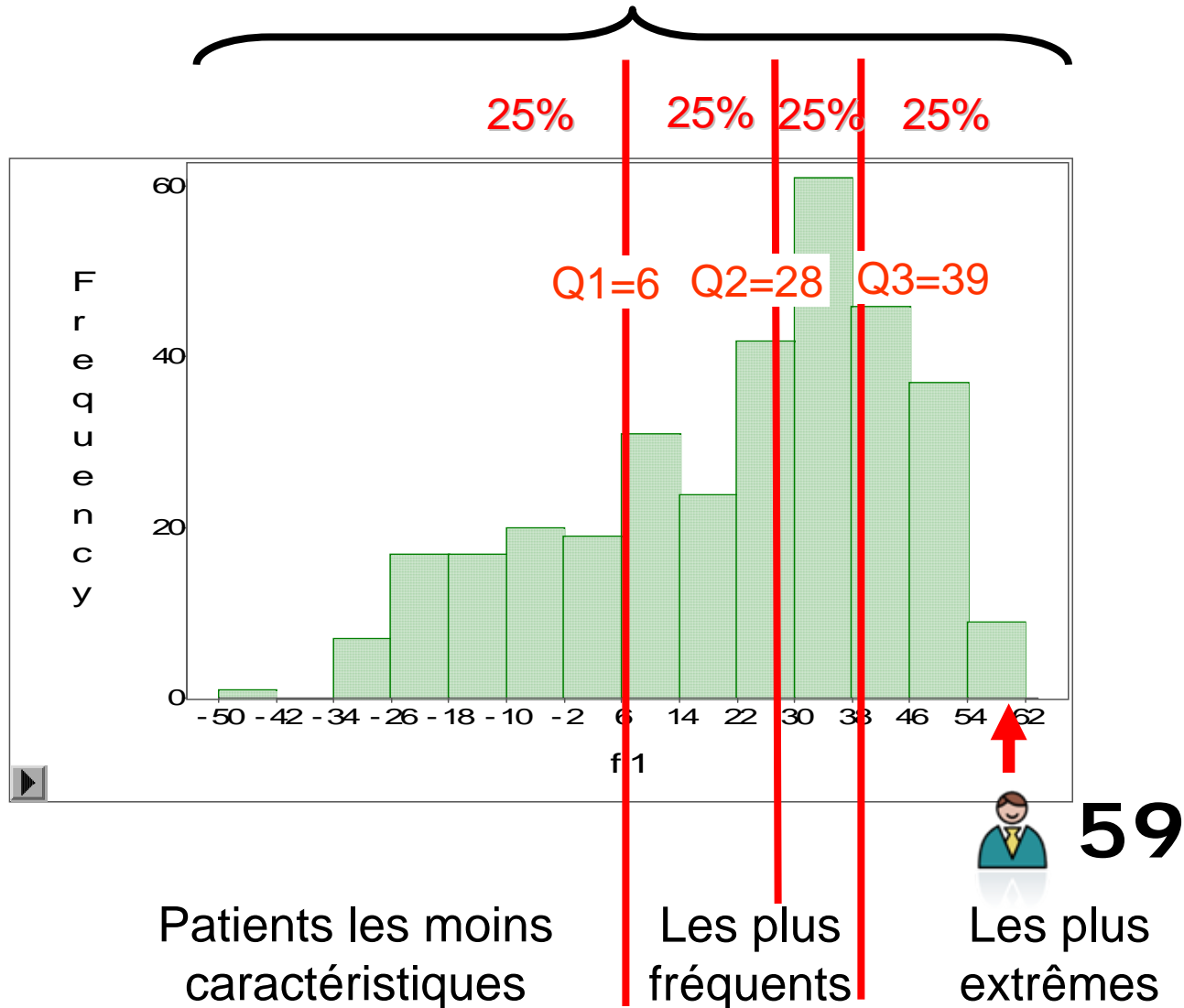
$$F5 = -227 + 7 + 0 + 4 + 5 - 1 = -212$$

$$F6 = -312 + 12 + 0 + 2 + 7 - 2 = -293$$

La plus grande valeur = **F1**





Patients du type 1 (100%)



Sélection des patients

« extrêmes »

fonction	type	N	Indicateurs statistiques						
			Min	Max	Q1	Q2	Q3		
59 	F1	1	334	-50	+62	+6	+28	+39	
	F2	2	95	-33	+230	+63	+110	+154	
	F3	3	206	-47	+92	-3	+23	+38	
	F4	4	416	-44	+52	+2	+22	+35	
	F5	5	128	-24	+122	+20	+35	+52	
	F6	6	107	-34	+226	+79	+123	+166	

Sommaire

Contexte et objectifs de l'étude

Questionnaire, patients et données

Plan d'analyse et méthodes

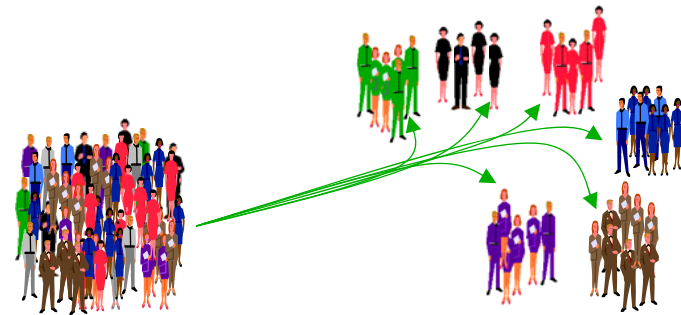
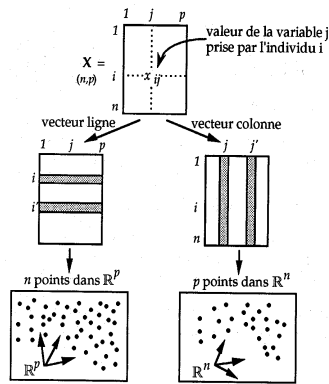
Résultats

- Résumé de l'information
- Recherche d'une typologie
- Développement d'un outil de classification

Conclusion/discussion et perspectives

Conclusion - Discussion

Différents phénotypes ont été identifiés grâce aux méthodes d'analyse des données multidimensionnelles.



Un outil de classification permet d'attribuer un patient dans un des phénotypes

Ces méthodes sont utilisées depuis de nombreuses années en médecine, en particulier en psychiatrie.

Classification of suicide attempters by cluster analysis. E.S. Paykel et al, British Journal of Psychiatry, 1978;133:45-52

Conclusion - Discussion

➔ Sans émettre d'hypothèse a priori sur la typologie, **l'âge au début du psoriasis** est apparu comme étant effectivement un des facteurs les plus importants pour caractériser les différents phénotypes.

➔ L'identification de ces différents phénotypes, établis scientifiquement à partir de caractéristiques cliniques bien définies, pourrait ouvrir le chemin à des **études génétiques, pharmaco-génomiques, pathophysiologiques et thérapeutiques** sur chacun de ces phénotypes.

Perspectives

Reconduire cette approche sur un **plus grand nombre de patients** afin de pouvoir identifier **les phénotypes les plus rares** en prenant en compte d'éventuelles **nouvelles caractéristiques jugées pertinentes** dans l'analyse.

Continuer **d'étudier la diversité phénotypique** du psoriasis en comparant les patients selon des caractéristiques pertinentes sélectionnées par des experts avec les méthodes utilisées classiquement.

Publication

Psoriasis: characterization of six different clinical phenotypes

C. Guinot, J. Latreille, M. Perrussel,
N. Doss, L. Dubertret, on behalf of the
French Psoriasis Group

Experimental Dermatology
September 2009; 18: 712-719