



Description clinique, électro-neuro-myographique et pronostic des neuropathies périphériques au cours de la Sclérodermie systémique

Etude SCLEROSNP

Tiphaine Porel et Grégory Pugnet

PROTOCOLE DE RECHERCHE NON INTERVENTIONNELLE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE

Version n°3 du date 24/02/2020

Numéro ID-RCB:

Promoteur :

CHU TOULOUSE – Hôtel Dieu – 2, rue Viguerie – TSA 80035

31059 Toulouse cedex 9

Investigateur principal:

Grégory PUGNET M.D., PhD.

Service de Médecine Interne,

CHU de Toulouse, Hôpital PURPAN-TSA,

31059 Toulouse Cedex 9

Tel : +33-5 61 77 71 26 / Fax : +33-5 61 77 71 24



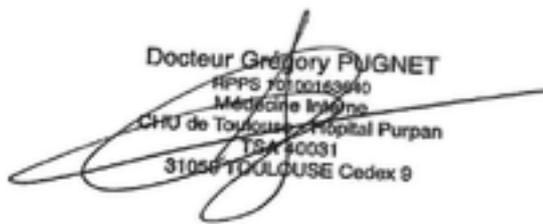
HISTORIQUE DES MISES A JOUR DU PROTOCOLE

VERSION	DATE	RAISON DE LA MISE A JOUR
1	05/05/2019	Dépôt INDS
2	02/02/2020	Registre interne CHU Toulouse
3	24/02/2020	Enregistrement INDS

PAGE DE SIGNATURE DU PROTOCOLE

SCLEROSNP

Code promoteur :

<p>Promoteur</p> <p>CHU de TOULOUSE Hôtel Dieu 2, rue Viguerie TSA 80035 31059 TOULOUSE cedex 9 Tel : +33 (0)5 61 77 86 03 Fax : +33 (0)5 61 77 84 11 drci.toulouse@chu-toulouse.fr</p>	<p>Fait à Toulouse,</p> <p>Le 24/02/20</p>	<p>Mme Odile SECHOY-BALUSSOU, Directrice de la Recherche du Développement et de l'Innovation <i>signature</i></p>
<p>Investigateur principal <i>Grégory PUGNET</i></p> <p><i>Service de Médecine Interne,</i> <i>CHU de Toulouse, Hôpital PURPAN</i></p> <p><i>TSA, 31059 Toulouse Cedex 9</i> <i>Tel : +33-5 61 77 71 26 /</i> <i>Fax : +33-5 61 77 71 24</i> <i>e-mail : pugnet.g@chu-toulouse.fr</i></p>	<p>Fait à Toulouse,</p> <p>Le 24/02/20</p>	<p>Dr Grégory Pugnet <i>Signature</i></p>  <p>Docteur Grégory PUGNET RPPS 70700163610 Médecine Interne CHU de Toulouse - Hôpital Purpan TSA 40031 31059 TOULOUSE Cedex 9</p>



Sommaire

1	RESUME DE LA RECHERCHE	6
2	JUSTIFICATION SCIENTIFIQUE.....	9
2.1	HYPOTHESE DE RECHERCHE.....	10
2.2	RETOMBÉES ATTENDUES	10
3	OBJECTIFS	10
3.1	OBJECTIF PRINCIPAL	10
3.2	OBJECTIFS SECONDAIRES	10
4	CRITERES DE JUGEMENT.....	10
5	CONCEPTION DE LA RECHERCHE.....	11
6	CRITERES D'ELIGIBILITE	12
6.1	CRITERES D'INCLUSION DES CAS	12
6.2	CRITERES D'INCLUSION DES TEMOINS.....	12
6.3	CRITERES DE NON INCLUSION	12
6.4	MODALITES D'IDENTIFICATION DES PARTICIPANTS	12
7	DEROULEMENT DE LA RECHERCHE	13
7.1	CALENDRIER DE LA RECHERCHE	13
7.2	INFORMATION DES PERSONNES CONCERNEES	13
7.3	DONNEES COLLECTEES (VOIR RECUEIL DE DONNEES EN ANNEXE).....	13
8	ASPECTS STATISTIQUES.....	15
8.1	CALCUL DE L'EFFECTIF DE LA RECHERCHE	15
8.2	METHODES STATISTIQUES EMPLOYEES	15
9	DROITS D'ACCES AUX DONNEES ET DOCUMENTS SOURCE.....	16
9.1	ACCES AUX DONNEES	16
9.2	DONNEES SOURCE	16
9.3	CONFIDENTIALITE DES DONNEES	16
10	CONTROLE ET ASSURANCE QUALITE.....	17
10.1	CONSIGNES POUR LE RECUEIL DES DONNEES.....	17
10.2	GESTION DES DONNEES.....	17
	LES DONNEES SERONT EXTRAITES PAR LES CENTRES MEMBRES DU GFRS A PARTIR DES DOSSIERS MEDICAUX DES PATIENTS ELIGIBLES EN L'ABSENCE D'OPPOSITION DE LEUR PART.	17
10.3	AUDIT ET INSPECTION	17
11	CONSIDERATIONS ETHIQUES ET REGLEMENTAIRES	18
11.1	CONFORMITE AUX TEXTES DE REFERENCE.....	18
11.2	MODIFICATIONS AU PROTOCOLE.....	18
12	CONSERVATION DES DOCUMENTS ET DES DONNEES RELATIFS A LA RECHERCHE.....	19
13	REGLES RELATIVES A LA PUBLICATION	19
13.1	COMMUNICATIONS SCIENTIFIQUES.....	19
13.2	COMMUNICATION DES RESULTATS AUX PARTICIPANTS.....	20



13.3	CESSION DES DONNEES	20
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	21

1 Résumé de la recherche

PROMOTEUR	<i>CHU Toulouse</i>
INVESTIGATEUR COORDONNATEUR/PRINCIPAL	<p>Dr. Grégory PUGNET</p> <p>Service de Médecine Interne, Hôpital Purpan, 1 Place du Docteur Baylac, 31059 Toulouse Cedex 9</p> <p>Tel : +33-5 61 77 71 26 / Fax : +33-5 61 77 71 24</p> <p>e-mail : pugnet.g@chu-toulouse.fr</p>
TITRE	<p>Etude SCLEROSNP</p> <p>Description clinique, électro-neuro-myographique et pronostic des neuropathies périphériques au cours de la Sclérodémie systémique</p>
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>La sclérodémie systémique (SSc) est une maladie rare mais potentiellement sévère, caractérisée par des anomalies immunologiques, vasculaires et fibrotiques.</p> <p>L'atteinte neurologique est mal connue et décrite comme rare dans cette maladie mais la survenue d'une neuropathie périphérique semble non exceptionnelle au cours de la sclérodémie systémique. Le pronostic et la réponse aux traitements de ces manifestations n'est pas connue. Nous faisons l'hypothèse qu'une atteinte neurologique périphérique n'est pas rare au cours de la SSc et qu'une caractérisation des neuropathies périphériques survenant dans le cours évolutif d'une sclérodémie systémique permettrait un diagnostic plus précoce et une prise en charge adaptée.</p>
OBJECTIFS	<p><u>Objectif Principal :</u></p> <p>Décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, immunologiques, électro-neuro-myographiques, le traitement et le pronostic des neuropathies périphériques des patients ayant une SSc.</p> <p><u>Objectif secondaire :</u></p> <p>Déterminer les facteurs associés à la survenue d'une neuropathie périphérique chez les patients atteints d'une SSc comparé à un groupe témoins, apparié sur l'âge et le sexe, de patients SSc sans atteinte neurologique périphérique</p>

SCHEMA DE LA RECHERCHE	Etude observationnelle, rétrospective, cas-témoins, multicentrique, Française, sur données issues d'un appel à observations au sein du Groupe Francophone de Recherche pour la Sclérodémie (GFRS), la FAI2R, la SNFMI, le CRI
CRITERES D'INCLUSION	<p>Patients majeurs âgés de plus de 18 ans,</p> <p><u>Pour les cas :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient atteint d'une sclérodémie systémique qui répond aux critères internationaux validés ACR/EULAR 2013(1) - Patient pour lequel un diagnostic de neuropathie périphérique incident a été porté entre 2008 et 2018, sans autre étiologie mise en évidence <p><u>Pour les témoins :</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - Patient atteint d'une sclérodémie systémique qui répond aux critères internationaux validés ACR/EULAR 2013(1) SANS diagnostic de neuropathie périphérique clinique - Appariement sur le sexe, l'âge (\pm 5 ans) et la forme cutanée de la SSc (Recrutement Cas et Témoin par chaque centre (1 cas/1 témoin))
CRITERES DE NON INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Patient atteint d'une Sclérodémie localisée ou Morphée - Patient atteint d'un Syndrome de chevauchement avec autre maladie auto-immune.
TAILLE D'ETUDE	De par l'objectif épidémiologique observationnel de cette étude, le calcul d'effectif n'est pas nécessaire : tous les patients présentant les critères d'éligibilité seront inclus et analysés. Nous prévoyons de pouvoir recueillir une trentaine d'observations de SSc avec atteinte neurologique périphérique.
DUREE DE LA RECHERCHE	<p>Appel à observation : 3^{ème} trimestre 2020</p> <p>Collecte des données : 4^{ème} trimestre 2020</p> <p>Analyse et rédaction : 1^{ème} trimestre 2021</p>
ANALYSE STATISTIQUE DES DONNEES	<p>Les variables qualitatives seront exprimées en nombre absolu et pourcentage, les variables quantitatives seront exprimées en médiane et intervalle des interquartiles.</p> <p>Le test exact de Fisher sera utilisé pour comparer des variables qualitatives et le test non paramétrique de Wilcoxon sera utilisé pour comparer les variables continues.</p> <p>Les facteurs associés à l'atteinte neurologique seront identifiés par une régression logistique uni- puis multivariée. Seules les variables associées au risque d'atteinte neurologique avec un $p < 0,25$ en</p>



	analyse univarié seront conservés dans le modèle multivarié. En analyse multivariée, les variables avec un $p < 0,05$ seront jugées statistiquement significatives.
RETOMBÉES ATTENDUES	Par ce travail, nous ferons une description des différentes atteintes neurologiques périphériques au cours de la SSc et ce travail nous permettra d'identifier les SSc à risque de développer une telle atteinte.

2 Justification scientifique

La sclérodémie systémique (SSc) est une maladie orpheline appartenant au groupe des connectivites. Elle se caractérise par une atteinte généralisée du tissu conjonctif, responsable de manifestations polyviscérales. Cette pathologie se différencie des autres connectivites par ses mécanismes physiopathologiques : des anomalies microvasculaires initialement fonctionnelles et en partie réversibles, une inflammation liée à un mécanisme auto-immun qui apparaît être transitoire et modéré et enfin une activation fibroblastique responsable de la fibrose tissulaire.

L'atteinte neurologique est décrite comme rare dans cette maladie mais la survenue d'une neuropathie périphérique semble non exceptionnelle au cours de la sclérodémie systémique. En effet, la prévalence de l'atteinte neurologique périphérique symptomatique varierait entre 0,01% et 14% (2,3). Plus récemment, Paik *et al.* (4) ont retrouvé une prévalence de 28% de neuropathie périphérique clinique ou électromyographique chez 60 SSc, avec 5% chez qui aucune autre étiologie n'était retenue.

Concernant le syndrome du canal carpien, manifestation neurologique la plus décrite en association avec la SSc, une étude prospective sur 2 ans, a retrouvé une incidence estimée à 30,1 nouveaux syndromes du canal carpien symptomatiques pour 1000 patients années (5), contre 2,76 dans la population générale (6).

Une revue systématique menée en 2013 par Amaral *et al.* (7) rapportait 213 cas de neuropathie périphériques associée à la SSc, en excluant les myopathies. Les manifestations les plus fréquemment rencontrées étaient les neuropathies trigéminales (34,3%), les polyneuropathies (29,6 %) et les syndromes canaux (7,5%). Sousa-Neves *et al.* rapportaient que plus de 56% des 48 SSc décrivaient des douleurs neuropathiques contre 13% chez les contrôles et la présence de ces douleurs neuropathiques semblait corrélée à la sévérité de l'atteinte cutanée (8). Les neuropathies périphériques sensitives semblent sous estimées dans la SSc comme en attestent plusieurs travaux (9–11).

Les études électro-neuro-myographiques (ENMG) sont rares dans la SSc et retrouvaient plutôt des neuropathies périphériques de type axonale (4,12), avec des vitesses de conduction normales mais une amplitude des potentiels d'action sensitif et moteur diminuée. Les caractères asymétrique et prédominant aux membres supérieurs de la polyneuropathie la différenciaient des polyneuropathies sensitives axonales longueur-dépendante d'origine toxique ou diabétique (10).

Les mécanismes pathogéniques de ces neuropathies périphériques associées à la SSc restent mal élucidés. Les premières descriptions montraient une atteinte scléreuse des nerfs périphériques avec une dégénérescence des fibres nerveuses (13). La perte de fibres nerveuses épidermiques sensitives et végétatives était plus sévère chez les sujets avec une nette réduction du lit vasculaire, suggérant que l'ischémie aurait un rôle déterminant dans l'atteinte neurologique (14).

Même si des neuropathies périphériques ont été rapportées dans quelques études, le pronostic et la réponse au traitement, eux, l'ont rarement été.

2.1 Hypothèse de recherche

Nous faisons l'hypothèse qu'une atteinte neurologique périphérique n'est pas rare au cours de la SSc et qu'une caractérisation des neuropathies périphériques survenant dans le cours évolutif d'une sclérodémie systémique permettrait un diagnostic plus précoce et une prise en charge adaptée.

2.2 Retombées attendues

Par ce travail, nous ferons une description des différentes atteintes neurologiques périphériques au cours de la SSc et ce travail nous permettra d'identifier les SSc à risque de développer une telle atteinte.

3 Objectifs

3.1 Objectif principal

L'objectif principal de cette étude est de décrire les caractéristiques cliniques, biologiques, immunologiques, électro-neuro-myographiques, le traitement et le pronostic des neuropathies périphériques des patients ayant une SSc.

3.2 Objectifs secondaires

L'objectif secondaire est de déterminer les facteurs associés à la survenue d'une neuropathie périphérique chez les patients atteints d'une SSc comparé à un groupe témoins, apparié sur l'âge et le sexe, de patients SSc sans atteinte neurologique périphérique.

4 Critères de Jugement

L'atteinte neurologique périphérique associée à la sclérodémie est retenue lorsque que cette atteinte débute au moment du diagnostic ou est postérieure à celui-ci et après exclusion de toute autre étiologie.

Seules les atteintes symptomatiques sont incluses.

La neuropathie trigéminal est diagnostiquée si le patient présente des symptômes (paresthésie, dysesthésie, engourdissement) et/ou des signes (hypoesthésie au toucher ou thermoalgique) sur un territoire du trijumeau.

Le syndrome du canal carpien est défini par des symptômes tels que paresthésies, douleur du poignet, engourdissement dans le territoire du médian au niveau de la main et éventuellement une faiblesse des muscles abducteurs du pouce (15). Il doit être documenté par un ralentissement significatif de la conduction sensitive en ENMG du médian ou par une augmentation significative de la surface axiale du nerf.

Les autres syndromes canaux sont définis par des symptômes tels que paresthésies, douleur, engourdissement dans un territoire systématisé et/ou avec un déficit moteur associée dans le territoire correspondant et documenté par un ENMG.

La polyneuropathie est définie par une atteinte distale synchrone longueur dépendante axonale. Elle doit être documentée par un ENMG définissant la systématisation longueur dépendante.

La mononeuropathie multiple est définie par une atteinte asymétrique et asynchrone non longueur dépendante, dans plusieurs territoires nerveux. Elle sera confirmée sur les données d'ENMG par une atteinte tronculaire multiple excluant entre autres un ralentissement au niveau des zones de compression.

La polyradiculonévrite est définie comme une atteinte proximale et distale non longueur dépendante. Elle sera définie selon les critères de l'European Federation of Neurological Societies (EFNS) de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) (16).

Le mode d'installation est dit aigu si inférieur à 4 semaines, subaigu entre 4 et 12 semaines, et chronique si supérieur à 12 semaines.

L'atteinte est classée en sensitive pure, motrice pure ou sensitivomotrice à la discrétion du clinicien.

Le tableau clinique nécessite d'être soutenu par des données ENMG selon les recommandations de la société Française de Neurologie. Les données ENMG feront l'objet d'une relecture centralisée par 2 spécialistes.

5 Conception de la recherche

Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective, cas-témoins, multicentrique, Française, sur données issues d'un appel à observations au sein du Groupe Francophone de Recherche pour la Sclérodémie (GFRS).

6 Critères d'éligibilité

6.1 Critères d'inclusion des cas

- Patient de plus de 18 ans
- Patient atteint d'une sclérodémie systémique qui répond aux critères internationaux validés ACR/EULAR 2013(1)
- Patient pour lequel un diagnostic de neuropathie périphérique incident a été porté entre 2008 et 2018, sans autre étiologie mise en évidence.

6.2 Critères d'inclusion des témoins

- Patient de plus de 18 ans
- Patient atteint d'une sclérodémie systémique qui répond aux critères internationaux validés ACR/EULAR 2013(1) **SANS** diagnostic de neuropathie périphérique clinique
- Appariement sur le sexe, l'âge (± 5 ans) et la forme cutanée de la SSc (Recrutement Cas et Témoin par chaque centre (1 cas/1 témoin))

6.3 Critères de non inclusion

- Patient atteint d'une sclérodémie localisée ou Morphée
- Patient atteint d'un syndrome de chevauchement avec autre maladie auto-immune.

6.4 Modalités d'identification des participants

Les participants (cas et témoins) seront identifiés à partir des dossiers médicaux de chaque centre hospitalier impliqué dans cette recherche soutenue par le réseau du Groupe Francophone pour la Recherche sur la Sclérodémie (GFRS).

7 Déroulement de la recherche

7.1 Calendrier de la recherche

Appel à observation : 3^{ème} trimestre 2020

Collecte des données : 4^{ème} trimestre 2020

Analyse et rédaction : 1^{ème} trimestre 2021

7.2 Information des personnes concernées

Les patients seront informés par écrit de l'existence de cet appel à observation visant à recueillir les données de leurs manifestations neurologiques. Ils seront informés que ce recueil de données intéresse des données rétrospectives et que ce recueil est réalisé de façon anonyme. À tout moment tout patient peut faire connaître son opposition à l'utilisation de ses données, il sera ainsi exclu de l'étude et les données qui auraient pu être déjà recueillies seront détruites. L'information du patient et sa non opposition seront signées par le médecin référent du patient et consignées dans le dossier médical.

7.3 Données collectées (voir recueil de données en annexe)

Les données démographiques telles que l'âge au moment du diagnostic et le sexe sont recueillies.

Les patients sont classés en 3 phénotypes selon la classification de LeRoy et coll (17). 1/ Les patients avec forme cutanées diffuses ont une atteinte scléreuse qui remonte au-dessus des coudes et/ou genoux. 2/ Les formes cutanées limitées sont définies par une sclérose cutanée qui ne remonte pas au-dessus des coudes et/ou genoux. 3/ Les patients avec une SCS sine scleroderma n'ont pas d'atteinte cutanée.

Les données cliniques de la SSc relevées sont, la présence d'un syndrome de Raynaud, la forme de la maladie selon les définitions sus citées, le score de Rodnan modifié (18), la présence d'ulcérations digitales, de télangiectasies à la capillaroscopie, d'une atteinte articulaire, d'une dyspnée évaluée par l'échelle NYHA (19), d'une hypertension artérielle (HTA) (définie par une pression artérielle systolique > 140mmHg ou pression artérielle diastolique > 90mmHg), d'une atteinte œsophagienne avec dysphagie ou reflux, d'une atteinte digestive avec malabsorption, pseudo-occlusion intestinale chronique ou pullulation microbienne, d'une atteinte cardiaque caractérisée par un bloc auriculo-ventriculaire (BAV), un trouble du rythme, une insuffisance cardiaque droite définie par une dysfonction ventriculaire clinique ou échographique. La crise rénale sclérodermique (CRS) est définie par une insuffisance rénale oligurique rapidement progressive sans autre explication et/ou une hypertension rapidement progressive pendant l'évolution de la maladie.

Les données cliniques et paracliniques relevées de l'atteinte neurologiques sont détaillées ci-dessous.

Les données biologiques sont la numération sanguine, le taux de Protéine C-Réactive (CRP), la créatininémie, la protéinurie, le taux d'anticorps anti-nucléaires (ACAN), leur spécificité anti centromères, antiSSa, antiSSb, antiRNP, antiScl70, anti RNA polymérase III, antiPmScl, la présence d'anticorps antineutrophile cytoplasmique (ANCA), antiPR3 et antiMPO, de marqueurs du syndrome des antiphospholipides ou de cryoglobuline, les analyses du liquide céphalorachidien (LCR) si réalisées.

Les autres données paracliniques sont l'atteinte pulmonaire interstitielle diffuse au TDM thoracique, un syndrome restrictif défini par une capacité pulmonaire totale (CPT) ou capacité vitale fonctionnelle (CVF) <80% des valeurs théoriques, une altération de la capacité de diffusion du CO <80% des valeurs théoriques, une hypertension artérielle pulmonaire (HTAP) détectée par échocardiographie avec une vitesse de régurgitation tricuspide > 2.8 m/s confirmée si possible par cathéter cardiaque droit retrouvant une pression artérielle pulmonaire moyenne (PAPm) \geq 25 mmHg (20).

Les données d'évaluation de la qualité de vie par le S-HAQ (21) et de répercussion de la neuropathie sur le quotidien par le score « Overall neuropathy limitations scale » (ONLS) (22), réalisés lors des visites du suivi dans le cadre du soin courant, seront également relevées.

Atteintes neurologiques d'intérêt

L'atteinte neurologique périphérique associée à la sclérodémie est retenue lorsque que cette atteinte débute au moment du diagnostic ou est postérieure à celui-ci et après exclusion de toute autre étiologie.

Seules les atteintes symptomatiques sont incluses.

La neuropathie trigéminal est diagnostiquée si le patient présente des symptômes (paresthésie, dysesthésie, engourdissement) et/ou des signes (hypoesthésie au toucher ou thermoalgique) sur un territoire du trijumeau.

Le syndrome du canal carpien est défini par des symptômes tels que paresthésies, douleur du poignet, engourdissement dans le territoire du médian au niveau de la main et éventuellement une faiblesse des muscles abducteurs du pouce (15). Il doit être documenté par un ralentissement significatif de la conduction sensitive en ENMG du médian ou par une augmentation significative de la surface axiale du nerf.

Les autres syndromes canaux sont définis par des symptômes tels que paresthésies, douleur, engourdissement dans un territoire systématisé et/ou avec un déficit moteur associée dans le territoire correspondant et documenté par un ENMG.

La polyneuropathie est définie par une atteinte distale synchrone longueur dépendante axonale. Elle doit être documentée par un ENMG définissant la systématisation longueur dépendante.

La mononeuropathie multiple est définie par une atteinte asymétrique et asynchrone non longueur dépendante, dans plusieurs territoires nerveux. Elle sera confirmée sur les données d'ENMG par une atteinte tronculaire multiple excluant entre autres un ralentissement au niveau des zones de compression.

La polyradiculonévrite est définie comme une atteinte proximale et distale non longueur dépendante. Elle sera définie selon les critères de l'European Federation of Neurological Societies (EFNS) de polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC) (16).

Le mode d'installation est dit aigu si inférieur à 4 semaines, subaigu entre 4 et 12 semaines, et chronique si supérieur à 12 semaines.

L'atteinte est classée en sensitive pure, motrice pure ou sensitivomotrice à la discrétion du clinicien.

Le tableau clinique nécessite d'être soutenu par des données ENMG selon les recommandations de la société Française de Neurologie. Les données ENMG feront l'objet d'une relecture centralisée par 2 spécialistes.

8 Aspects statistiques

8.1 Calcul de l'effectif de la recherche

De par l'objectif épidémiologique observationnel de cette étude, le calcul d'effectif n'est pas nécessaire : tous les patients présentant les critères d'éligibilité seront inclus et analysés. Nous prévoyons de pouvoir recueillir une trentaine d'observations de SSc avec atteinte neurologique périphérique.

8.2 Méthodes statistiques employées

Les variables qualitatives seront exprimées en nombre absolu et pourcentage, les variables quantitatives seront exprimées en médiane et intervalle des interquartiles.

Le test exact de Fisher sera utilisé pour comparer des variables qualitatives et le test non paramétrique de Wilcoxon sera utilisé pour comparer les variables continues.

Les facteurs associés à l'atteinte neurologique seront identifiés par une régression logistique uni- puis multivariée. Seules les variables associées au risque d'atteinte neurologique avec un $p < 0,25$ en analyse univariée seront conservés dans le modèle multivarié. En analyse multivariée, les variables avec un $p < 0,05$ seront jugées statistiquement significatives.

9 Droits d'accès aux données et documents source

9.1 Accès aux données

Le promoteur est chargé d'obtenir l'accord de l'ensemble des parties impliquées dans la recherche afin de garantir l'accès direct à tous les lieux de déroulement de la recherche, aux données-source, aux documents-source et aux rapports dans un but de contrôle de qualité et d'audit par le promoteur.

Les investigateurs mettront à disposition les documents et données individuelles strictement nécessaires au suivi, au contrôle de qualité et à l'audit de la recherche, à la disposition des personnes ayant un accès à ces documents conformément aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique).

9.2 Données-source

Ensemble des informations figurant dans des documents originaux, ou dans des copies authentifiées de ces documents, relatif aux examens cliniques, aux observations ou à d'autres activités menées dans le cadre d'une recherche et nécessaires à la reconstitution et à l'évaluation de la recherche. Les documents dans lesquels les données-source sont enregistrées sont appelés les documents-source.

9.3 Confidentialité des données

Conformément aux dispositions législatives en vigueur (articles L.1121-3 et R.5121-13 du code de la santé publique), les personnes ayant un accès direct aux données-source prendront toutes les précautions nécessaires en vue d'assurer la confidentialité des informations relatives aux médicaments expérimentaux, aux recherches, aux personnes qui s'y prêtent et notamment en ce qui concerne leur identité ainsi qu'aux résultats obtenus. Ces personnes, au même titre que les investigateurs eux-mêmes, sont soumises au secret professionnel.

Pendant la recherche ou à son issue, les données recueillies sur les personnes qui s'y prêtent et transmises au promoteur par les investigateurs (ou tous autres intervenants spécialisés) seront rendues anonymes. Elles ne doivent en aucun cas faire apparaître en clair les noms des personnes concernées ni leur adresse.

Les sujets participant à l'étude seront anonymisés. Ces sujets seront identifiés par les trois premières lettres du nom et les trois premières lettres du prénom, accompagné d'un numéro codé à 5 chiffres propre à la recherche indiquant le centre investigateur et l'ordre d'inclusion des sujets.



Une liste d'identification des sujets sera conservée dans le dossier de l'investigateur. L'investigateur s'assurera que l'anonymat de chaque personne participant à l'étude est garanti. Aucune information permettant l'identification des personnes ne sera communiquée à des tiers autres que ceux réglementairement habilités à détenir cette information (et qui sont tenus au secret professionnel).

Le promoteur s'assurera que chaque personne qui se prête à la recherche ne s'est pas opposée à l'accès aux données individuelles la concernant et strictement nécessaires au contrôle de qualité de la recherche.

10 Contrôle et assurance qualité

10.1 Consignes pour le recueil des données

Toutes les informations requises par le protocole doivent être consignées sur les cahiers d'observation recueillis sur un support papier et seront ensuite retranscrites dans un fichier EXCEL par le Dr Tiphaine POREL sous la responsabilité du Dr Grégory PUGNET. Une explication doit être apportée pour chaque donnée manquante. Les données doivent être recueillies au fur et à mesure qu'elles sont obtenues, et transcrites dans ces cahiers de façon nette et lisible.

10.2 Gestion des données

Les données seront extraites par les centres membres du GFRS à partir des dossiers médicaux des patients éligibles en l'absence d'opposition de leur part.

10.3 Audit et inspection

Un audit peut être réalisé à tout moment par des personnes mandatées par le promoteur et indépendantes des personnes menant la recherche. Il a pour objectif de vérifier la sécurité des participants et le respect de leurs droits, le respect de la réglementation applicable, la non opposition renseignée dans le dossier médical, et la fiabilité des données.

Une inspection peut également être diligentée par une autorité compétente (ANSM pour la France ou EMA dans le cadre d'un essai européen par exemple).

L'audit, aussi bien que l'inspection, pourront s'appliquer à tous les stades de la recherche, du développement du protocole à la publication des résultats et au classement des données utilisées ou produites dans le cadre de la recherche.

Les investigateurs acceptent de se conformer aux exigences du promoteur en ce qui concerne un audit et à l'autorité compétente pour une inspection de la recherche.

11 Considérations éthiques et réglementaires

11.1 Conformité aux textes de référence

Le promoteur et l'(es) investigateur(s) s'engagent à ce que cette recherche soit réalisée en conformité avec la loi n°2012-300 du 5 mars 2012 relative aux recherches impliquant la personne humaine, ainsi qu'en accord avec les Bonnes Pratiques Cliniques (I.C.H. version 4 du 9 novembre 2016 et décision du 24 novembre 2006) et la déclaration d'Helsinki (qui peut être retrouvée dans sa version intégrale sur le site <http://www.wma.net>).

La recherche est conduite conformément au présent protocole. Hormis dans les situations d'urgence nécessitant la mise en place d'actes thérapeutiques précis, l'(es) investigateur(s) s'engage(nt) à respecter le protocole en tous points en particulier en ce qui concerne le recueil de la non opposition.

En accord avec la loi française, cette étude rétrospective observationnelle ne nécessite pas l'accord formel d'un comité d'éthique ou d'un CPP. L'étude a été enregistrée au *registre interne du CHU de Toulouse* sous le numéro *RnIPH 2020-14*. Une demande d'autorisation a été obtenue auprès de l'INDS et la CNIL (selon la méthodologie MR-004) sous la référence *MR-1412240220*. Une information individuelle, orale et écrite, sera délivrée aux participants (cas et témoins) avec recueil de leur non opposition. Les données seront codées, sécurisées, sur un fichier EXCEL mono-accédant.

Les données enregistrées à l'occasion de cette recherche font l'objet d'un traitement informatisé au CHU de Toulouse dans le respect de la loi n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par loi n°2018-493 du 20 juin 2018 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés ainsi que du Règlement Général sur la Protection des Données, règlement n° 2016/679 adopté par le Parlement Européen le 16 avril 2016.

11.2 Modifications au protocole

Toute modification substantielle, c'est à dire toute modification de nature à avoir un impact significatif sur la protection des personnes, sur les conditions de validité et sur les résultats de la recherche, sur la qualité et la sécurité des produits expérimentés, sur l'interprétation des documents scientifiques qui viennent appuyer le déroulement de la recherche ou sur les modalités de conduite de celle-ci, devra faire l'objet d'un amendement écrit soumis au promoteur.

Toutes les modifications seront validées par le promoteur, et par tous les intervenants de la recherche concernés par la modification. Cette validation pourrait nécessiter la réunion de tout comité constitué pour la recherche.



Toutes les modifications au protocole devront être portées à la connaissance de tous les investigateurs qui participent à la recherche. Les investigateurs s'engagent à en respecter le contenu.

Toute modification qui modifie la prise en charge des participants ou les bénéficiaires, risques et contraintes de la recherche fera l'objet d'une nouvelle note d'information et d'un nouveau recueil de non opposition dont le recueil suit la même procédure que celle précitée.

12 Conservation des documents et des données relatifs à la recherche

Les documents suivants relatifs à cette recherche sont archivés par l'investigateur conformément aux Bonnes Pratiques Cliniques :

- pour une durée de 15 ans suivant la fin de la recherche

- Le protocole et les modifications éventuelles au protocole
- Les cahiers d'observation (copies)
- Les dossiers-source des participants ayant donné leur non opposition
- Tous les autres documents et courriers relatifs à la recherche

Tous ces documents sont sous la responsabilité de l'investigateur pendant la durée réglementaire d'archivage.

Aucun déplacement ou destruction ne pourra être effectué sans l'accord du promoteur. Au terme de la durée réglementaire d'archivage, le promoteur sera consulté pour destruction. Toutes les données, tous les documents et rapports pourront faire l'objet d'audit ou d'inspection.

13 Règles relatives à la publication

13.1 Communications scientifiques

L'analyse des données fournies par le centre investigateur est réalisée par le Dr Porel et le Dr Pugnet. Cette analyse donne lieu à un rapport écrit qui est soumis au promoteur. Ce rapport permet la préparation d'une ou plusieurs publication(s).

Toute communication écrite ou orale des résultats de la recherche doit recevoir l'accord préalable de l'investigateur coordonnateur et, le cas échéant, de tout comité constitué pour la recherche.



L'investigateur coordonnateur/principal s'engage à mettre à disposition du public les résultats de la recherche aussi bien négatifs et non concluants que positifs.

La publication des résultats principaux mentionne le nom du promoteur, de tous les investigateurs ayant inclus ou suivi des participants dans la recherche, des méthodologistes, biostatisticiens et data managers ayant participé à la recherche, des membres du(des) comité(s) constitué(s) pour la recherche et le GFRS qui soutient cette recherche. Il sera tenu compte des règles internationales d'écriture et de publication (*The Uniform Requirements for Manuscripts* de l'ICMJE, avril 2010).

13.2 Communication des résultats aux participants

Conformément à la loi n°2002-303 du 4 mars 2002, les participants sont informés, à leur demande, des résultats globaux de la recherche.

13.3 Cession des données

La gestion des données est assurée par *le CHU de Toulouse*. Aucune cession des données est prévue pour ce protocole. Les conditions de cession de tout ou partie de la base de données de la recherche sont décidées par le promoteur de la recherche et font l'objet d'un contrat écrit.



RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* nov 2013;65(11):2737-47.
2. Gordon RM, Silverstein A. Neurologic manifestations in progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol.* févr 1970;22(2):126-34.
3. Averbuch-Heller L, Steiner I, Abramsky O. Neurologic manifestations of progressive systemic sclerosis. *Arch Neurol.* déc 1992;49(12):1292-5.
4. Paik JJ, Mammen AL, Wigley FM, Shah AA, Hummers LK, Polydefkis M. Symptomatic and Electrodiagnostic Features of Peripheral Neuropathy in Scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2016;68(8):1150-7.
5. Sriwong PT, Sirasaporn P, Foochareon C, Srichompoo K. Median neuropathy at the wrist in patients with systemic sclerosis: two-year follow-up study. *Reumatologia.* 2018;56(5):294-300.
6. Mondelli M, Giannini F, Giacchi M. Carpal tunnel syndrome incidence in a general population. *Neurology.* 22 janv 2002;58(2):289-94.
7. Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S. Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum.* déc 2013;43(3):335-47.
8. Sousa-Neves J, Cerqueira M, Santos-Faria D, Afonso C, Teixeira F. Neuropathic pain in Systemic Sclerosis patients: A cross-sectional study. *Reumatol Clin.* 31 janv 2018;
9. Frech TM, Smith G, Reily M, Chamberlain J, Murtaugh MA, Penrod J, et al. Peripheral neuropathy: a complication of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol.* juin 2013;32(6):885-8.
10. Poncelet AN, Connolly MK. Peripheral neuropathy in scleroderma. *Muscle Nerve.* sept 2003;28(3):330-5.
11. Schady W, Sheard A, Hassell A, Holt L, Jayson MI, Klimiuk P. Peripheral nerve dysfunction in scleroderma. *Q J Med.* août 1991;80(292):661-75.
12. Hietaharju A, Jääskeläinen S, Hietarinta M, Frey H. Central nervous system involvement and psychiatric manifestations in systemic sclerosis (scleroderma): clinical and neurophysiological evaluation. *Acta Neurol Scand.* mai 1993;87(5):382-7.
13. Richter RB. Peripheral neuropathy and connective tissue disease. *J Neuropathol Exp Neurol.* janv 1954;13(1):168-80.
14. Provitera V, Nolano M, Pappone N, di G, Stancanelli A, Lullo F, et al. Distal degeneration of sensory and autonomic cutaneous nerve fibres in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis.* oct 2005;64(10):1524-6.
15. Werner RA, Andary M. Carpal tunnel syndrome: pathophysiology and clinical neurophysiology. *Clin Neurophysiol.* sept 2002;113(9):1373-81.
16. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society guideline on management of chronic inflammatory demyelinating polyradiculone... - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 14 avr 2019]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20456730>
17. LeRoy EC, Medsger TA. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol.* juill 2001;28(7):1573-6.
18. Clements P, Lachenbruch P, Furst D, Paulus H. The course of skin involvement in systemic sclerosis over three years in a trial of chlorambucil versus placebo. *Arthritis Rheum.* nov 1993;36(11):1575-9.



19. Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, Feldman AM, Francis GS, Ganiats TG, et al. 2009 Focused Update Incorporated Into the ACC/AHA 2005 Guidelines for the Diagnosis and Management of Heart Failure in Adults. *Journal of the American College of Cardiology*. avr 2009;53(15):e1-90.
20. « 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). » Nazzareno Galiè, Marc Humbert, Jean-Luc Vachiery, Simon Gibbs, Irene Lang, Adam Torbicki, Gérald Simonneau, Andrew Peacock, Anton Vonk Noordegraaf, Maurice Beghetti, Ardeschir Ghofrani, Miguel Angel Gomez Sanchez, Georg Hansmann, Walter Klepetko, Patrizio Lancellotti, Marco Matucci, Theresa McDonagh, Luc A. Pierard, Pedro T. Trindade, Maurizio Zompatori and Marius Hoeper. *Eur Respir J* 2015; 46: 903-975. *Eur Respir J*. déc 2015;46(6):1855-6.
21. Pope J. Measures of systemic sclerosis (scleroderma): Health Assessment Questionnaire (HAQ) and Scleroderma HAQ (SHAQ), physician- and patient-rated global assessments, Symptom Burden Index (SBI), University of California, Los Angeles, Scleroderma Clinical Trials Consortium Gastrointestinal Scale (UCLA SCTC GIT) 2.0, Baseline Dyspnea Index (BDI) and Transition Dyspnea Index (TDI) (Mahler's Index), Cambridge Pulmonary Hypertension Outcome Review (CAMPHOR), and Raynaud's Condition Score (RCS). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. nov 2011;63 Suppl 11:S98-111.
22. Graham RC, Hughes R a. C. A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. août 2006;77(8):973-6.