

**Vascularite nerveuse périphérique
associée au lupus érythémateux systémique :
Etude observationnelle
multicentrique rétrospective**

Protocole de recherche : Version 05/09/2022

**Responsable coordonnateur
Julie SEGUIER**

Docteur, Médecine interne, Aix-Marseille Université

**Investigateurs associés
Nicolas SCHLEINITZ
Lucie DERRIDA**

**PU-PH, Médecine interne, Aix-Marseille Université
Interne, Médecine interne, Aix-Marseille Université**

Résumé

Introduction : Les complications neurologiques du lupus érythémateux disséminé (LED) sont fréquentes et peuvent atteindre le système nerveux central comme périphérique (SNP). L'atteinte neurologique est d'ailleurs un des critères de la classification EULAR/ACR de 2019. La prévalence des neuropathies périphériques au cours du LED fluctue entre 6 et 15% (1,2). Plusieurs études en décrivent les différents types (polyneuropathie, mononeuropathie unique ou multiple, neuromyéélite optique...) (3,4). Le diagnostic est rarement fait à l'histologie mais la littérature rapporte une dizaine de cas de vascularites nerveuses périphériques confirmées à la biopsie neuromusculaire (5–7). Par ailleurs, les vascularites nerveuses du SNP sont décrites dans d'autres connectivites (8).

Objectif : Décrire la présentation clinique, biologique et histologique des neuropathies périphériques associées au LED avec vascularite. Décrire la réponse aux thérapeutiques.

Matériel et méthodes : Il s'agit d'une étude rétrospective multicentrique observationnelle étudiant les patients atteints de LED et de vascularite nerveuse périphérique. Les critères d'inclusion des patients sont : sujet majeur suivi pour un LED selon la classification EULAR/ACR 2019 et présentant au cours de son suivi une neuropathie périphérique suspecte de vascularite nerveuse pour laquelle une biopsie neuromusculaire a été réalisée. Le recrutement des patients est fait sur un appel à observation adressé au niveau national aux médecins internistes et neurologues susceptibles de recevoir ce type de patient. La non-opposition du patient est nécessaire, la prise en charge des individus étudiés n'est pas modifiée.

Analyses des données : Analyse descriptive des caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques. Les moyennes, dérivations standard, médianes et intervalles de confiance à 95% sont utilisés pour les variables quantitatives; les pourcentages sont utilisés pour les variables qualitatives. Afin de prendre en compte les données manquantes, les résultats sont exprimés en fonction des résultats recueillis (données manquantes non prises en compte). Une p-value inférieure à 0.05 est considérée statistiquement significative.

Table des matières

I. Introduction	4
II. Objectifs de l'étude	4
III. Matériel et Méthodes	5
3.1 Dessin de l'étude	5
3.2. Partenaires du projet.....	5
3.3 Population d'étude	5
3.4 Déroulement de l'étude	5
3.5. Données recueillies	6
3.6. Données médicales issues du dossier des patients	6
IV. Traitements des données	7
4.1. Gestion des données	7
4.2. Analyse des données	7
V. Perspectives	7
VI. Aspects légaux et éthiques	8
VII. Références	10

I. Introduction

Le lupus érythémateux érythémateux systémique (LES) ou disséminé (LED) est une maladie inflammatoire du tissu conjonctif marquée par un grand polymorphisme clinique.

Parmi les différentes atteintes figurent les complications neurologiques périphériques qui touchent en moyenne 6 à 15% des patients (1,2). Ces complications neurologiques sont principalement des polyneuropathies axonales sensitives et/ou motrices, des mononeuropathies et mononévrites et des polyradiculonévrites (2-5).

Les études publiées jusqu'à présent en rapportent principalement les caractéristiques électroneuro-myographiques. Les mécanismes histo-pathologiques sont mal connus. Ceux-ci pourraient pourtant conditionner le pronostic et les thérapeutiques. La littérature rapporte seulement une dizaine de cas de vascularites nerveuses périphériques associées au lupus documentés histologiquement (6,7).

Le diagnostic de vascularite nerveuse est habituellement posé suite à la réalisation d'une biopsie neuromusculaire. Son indication est posée sur un faisceau d'arguments cliniques (neuropathie périphérique, souvent asymétrique, d'installation brutale, évolutive, douloureuse associée à une atteinte extra-neurologique), électroneuromyographiques (neuropathie axonale avec dénervation active, multi-tronculaire ou d'allure polyneuropathique) et biologiques. Néanmoins cet examen reste invasif et n'est que peu réalisé ce qui conduit probablement à une sous-estimation du nombre de vascularite nerveuse périphérique au cours du LED.

Le principal mécanisme histologique décrit dans les vascularites nerveuses est un mécanisme vasculaire ischémique, soit par vascularite du vasa nervorum, soit par des microthrombi en rapport avec les anticorps antiphospholipides (aPL)(5,9). Les autres mécanismes propres sont un dépôt de complexes immuns et une agression directe par des anticorps entraînant une destruction des composantes du nerf périphérique (6).

Il n'y a pas à notre connaissance d'études recensant les différents cas de vascularite nerveuse périphérique au cours du lupus.

II. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer les caractéristiques clinico-biologiques et histologiques des patients atteints de vascularites nerveuses périphériques et de LED.

Les objectifs secondaires sont de recueillir les différentes lignes thérapeutiques et d'analyser leur efficacité.

III. Matériel et Méthodes

3.1 Dessin de l'étude :

Il s'agit d'une étude observationnelle rétrospective multicentrique. La prise en charge des individus étudiés n'est pas modifiée.

3.2. Partenaires du projet :

Le projet est coordonné par le Docteur SEGUIER Julie. Il se fait en étroite collaboration avec le Professeur Nicolas Schleinitz et Lucie Derrida, interne en médecine interne à Aix-Marseille Université.

Service de médecine interne, Hôpital de La Timone, Assistance Publique – Hôpitaux de Marseille.

3.3 Population d'étude :

Tout patient suivi pour un LED ayant présenté au cours du suivi une vascularite nerveuse périphérique.

Les critères d'inclusion (tous les critères doivent être présents) sont :

1. Âge \geq 18 ans
2. Diagnostic de lupus systémique selon critères de classification EULAR/ ACR 2019
3. Neuropathie périphérique clinique
4. Réalisation d'une biopsie neuromusculaire
5. Non-opposition du patient

Le critère de non inclusion est :

1. Refus du patient

3.4 Déroulement de l'étude :

Le recrutement des patients, selon les critères d'inclusion et de non-inclusion, se fera via un appel à observation national qui sera rempli par le médecin spécialiste en charge du patient. L'appel à observation se fera via la mailing-liste et le site internet de la SNFMI (Société Nationale Française de Médecine Interne). La base de données renseignera le nom du médecin spécialiste et son centre de rattachement. Le nom, le prénom, la date de naissance et l'adresse du patient ne seront pas connus.

Il s'agit d'une étude hors loi Jardé et ne relevant pas de la MR004.

Chaque médecin référent sera contacté et disposera dans son centre des documents nécessaires à remettre au patient ou à sa personne de confiance. Il informera le(s) patient(s) éligible(s) au cours d'une visite de suivi régulier ou par téléphone, sans modification de leur prise en charge.

Les objectifs de l'étude seront exposés aux patient(e)s. Cette étude n'entraîne aucune contrainte pour le patient et ne nécessite donc pas de consentement écrit du patient. Le patient est libre de refuser de participer à l'étude.

3.5. Données recueillies :

Les informations sont recueillies via un CRF où le médecin spécialiste renseigne les informations concernant le patient.

Nous recueillons plus précisément les comptes rendus d'anatomopathologie de biopsie neuromusculaire, les bilans sanguins et les résultats d'électroneuromyogramme de façon anonymisée.

Dans la mesure du possible, nous envisageons de réaliser une relecture centralisée des biopsies neuromusculaire en collaboration avec le service d'anatomopathologie.

3.6. Données médicales issues du dossier des patients :

Les données recueillies sont les suivantes :

- Données sociodémographiques : année de naissance, sexe
- Antécédents : Diabète, alcoolisme chronique, hépatite(s) B ou C, traitement(s) neurotoxique(s), autres antécédents.
- Diagnostic : date de diagnostic du lupus, date du début de la neuropathie et date de la biopsie neuromusculaire. Type d'atteinte lupique selon la classification EULAR/ACR 2019.
- Cliniques et biologiques : tableau clinique de la neuropathie périphérique, bilan biologique concomitant à la vascularite nerveuse périphérique notamment bilan auto immun, présence d'anticorps anti phospholipides, présence de cryoglobulinémie.
- Histologiques : localisation de la biopsie, date de prélèvement, type(s) d'anomalie(s) retrouvée(s), immuno-marquages.
- Visite(s) de suivi : thérapeutiques utilisées pour la vascularite nerveuse périphérique. Évolution de la maladie, délai avant stabilisation, ENMG de contrôle.

IV. Traitements des données

4.1. Gestion des données

La saisie informatique de l'e-CRF est réalisée par chaque praticien référent du patient, en présence ou non du patient, à partir des données du dossier médical. Le CRF est anonymisé. Les données sont enregistrées sur un ordinateur sécurisé de l'assistance publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM), protégé par un mot de passe. Le bureau où se situe l'ordinateur est fermé à clé.

4.2. Analyse des données

Nous réaliserons une analyse descriptive des caractéristiques cliniques, biologiques et histologiques. Les moyennes, dérivations standard, médianes et intervalles de confiance à 95% sont utilisés pour les variables quantitatives; les pourcentages sont utilisés pour les variables qualitatives. Afin de prendre en compte les données manquantes, les résultats sont exprimés en fonction des résultats recueillis (données manquantes non prises en compte). Une p-value inférieure à 0.05 est considérée statistiquement significative.

V. Perspectives

Avec une meilleure reconnaissance des signes cliniques et biologiques de cette atteinte neurologique, il sera possible d'améliorer la prise en charge des patients : facteurs de risque et symptômes devant alerter le clinicien, traitements possibles, potentiel de récupération. Les vascularites nerveuses périphériques semblent être une atteinte rare dans le lupus mais probablement sous-estimées. Une description exhaustive des cas permettra une meilleure connaissance par les spécialistes (internistes, neurologues, anatomopathologistes) et devrait permettre de diminuer le délai diagnostique et d'harmoniser les prises en charges.

VI. Aspects légaux et éthiques

Cette étude s'inscrit dans un projet de recherche sur données rétrospectives, en dehors du périmètre de la loi Jardé et MR004. Le règlement Général sur la protection des Données (RGPD) est respecté. En vue de publication, le travail est soumis au comité d'éthique d'AMU, avec un accord obtenu le 07/09/2022. Les données recueillies ont été limitées au strict nécessaire pour répondre aux objectifs du protocole. Le nom et prénom des patients n'a pas été divulgué, ni leur date de naissance complète. Cette étude sera conduite en accord avec la déclaration d'Helsinki (révision de Tokyo et suivantes) et selon les bonnes pratiques cliniques, constituant un ensemble d'exigences de qualité dans les domaines éthique et scientifique, qui doivent être respectées lors de la planification, la mise en œuvre, la conduite, le suivi, le contrôle de qualité, l'audit, le recueil des données, l'analyse et l'expression des résultats. Le respect de ces bonnes pratiques cliniques garantit la protection des droits, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à ces recherches et la préservation de leur anonymat ainsi que la crédibilité (intégrité, authenticité, vérifiabilité) et la précision des données et des résultats de ces recherches. Une notice d'information expliquant les objectifs et le déroulement de l'étude sera distribuée aux participants éligibles. Elle sera rédigée conformément aux recommandations réglementaires, rappelant notamment l'objet de l'étude, les bénéfices et les risques liés à cette étude, le déroulement de l'étude et l'ensemble des dispositions légales auxquelles les patients ont droit. La non-opposition à participer à la recherche sera considérée comme acquise lors du retour des cahiers de réponse.

6.1 Protection des données

Concernant le traitement informatisé des données relatives à ce projet, qui a pour finalité la recherche dans le domaine de la santé, il entre dans le cadre d'exigences législatives (loi « Informatique et Libertés » n°78-17 du 6 janvier 1978 modifiée par la loi n°2004-801 du 6 août 2004), et dans le cadre du Règlement Général Européen sur la Protection des Données (RGPD) 2016/679 du Parlement Européen et du Conseil du 27 avril 2016. Cette étude portera uniquement sur des données ne permettant pas une identification directe ou indirecte des personnes concernées. Elle sera réalisée conformément à la méthodologie de référence homologuée par la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL) et établie en concertation avec le Comité consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé (CCTIRS), élaborée dans le but de simplifier les formalités (Délibération n°2016-263 du 21 juillet 2016 portant homologation d'une méthodologie de référence relative aux traitements de données à caractère personnel mis en œuvre dans le cadre des recherches dans le domaine de la santé ne nécessitant pas le recueil de consentement exprès ou écrit de la personne concernée – Méthodologie de référence MR-004).

Les sujets participants seront informés de la nature des informations traitées, de leur finalité, de l'identité des personnes physiques et morales destinataires de ces données. Le personnel médical et non médical impliqué dans cette recherche sera soumis au secret médical et professionnel vis-à-vis des données recueillies. Les informations recueillies resteront strictement confidentielles. Elles seront conservées sous un format papier à l'intérieur d'un local fermant à clé. Le traitement informatisé ne permettra pas l'identification directe ni indirecte des sujets. L'ensemble de ces données ne pourra être consulté que par l'investigateur principal et/ou associé, ou encore être communiqué aux autorités sanitaires habilitées si nécessaire.

6.2 Archivage des données

L'investigateur devra conserver tous les documents concernant l'étude jusqu'à la date de signature du rapport final de l'étude.

VII. Références

1. Hanly JG, Li Q, Su L, Urowitz MB, Gordon C, Bae SC, et al. Peripheral Nervous System Disease in Systemic Lupus Erythematosus: Results From an International Inception Cohort Study. *Arthritis Rheumatol.* 1 janv 2020;72(1):67-77.
2. Bortoluzzi A, Piga M, Silvagni E, Chessa E, Mathieu A, Govoni M. Peripheral nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a retrospective study on prevalence, associated factors and outcome. *Lupus.* avr 2019;28(4):465-74.
3. Bougea A, Anagnostou E, Konstantinos G, George P, Triantafyllou N, Kararizou E. A Systematic Review of Peripheral and Central Nervous System Involvement of Rheumatoid Arthritis, Systemic Lupus Erythematosus, Primary Sjögren's Syndrome, and Associated Immunological Profiles. *Int J Chronic Dis.* 2015;2015:910352.
4. Oomatia A, Fang H, Petri M, Birnbaum J. Peripheral neuropathies in systemic lupus erythematosus: clinical features, disease associations, and immunologic characteristics evaluated over a twenty-five-year study period. *Arthritis Rheumatol Hoboken NJ.* avr 2014;66(4):1000-9.
5. McCombe PA, McLeod JG, Pollard JD, Guo YP, Ingall TJ. Peripheral sensorimotor and autonomic neuropathy associated with systemic lupus erythematosus. Clinical, pathological and immunological features. *Brain J Neurol.* avr 1987;110 (Pt 2):533-49.
6. Rafai MA, Fadel H, Boulaajaj FZ, Gam I, El Moutawakkil B, Karkouri M, et al. Neuropathie périphérique au cours du lupus érythémateux disséminé avec vascularite épineurale et anticorps antiphospholipides. *Rev Neurol (Paris).* 1 janv 2007;163(1):103-6.
7. Rivière E, Maisonobe T, Maurier F, Richez C, Gombert B, Gousseff M, et al. Mononeuropathie multiple au cours du lupus systémique : à propos de 10 cas. *Rev Médecine Interne.* 1 déc 2015;36:A63-4.
8. Wees SJ, Sunwoo IN, Oh SJ. Sural nerve biopsy in systemic necrotizing vasculitis. *Am J Med.* oct 1981;71(4):525-32.
9. Yoshikawa Y, Mizutani H, Shimizu M. Systemic lupus erythematosus with ischemic peripheral neuropathy and lupus anticoagulant: response to intravenous prostaglandin E1. *Cutis.* 1 déc 1996;58(6):393-6.