

TITRE	NERF-VASC Evolution des neuropathies associées aux vascularites nécrosantes : étude prospective, non-interventionnelle, multicentrique
PROMOTEUR	Groupement des Hôpitaux de l'Institut Catholique de Lille
REF. INTERNE	RC-P0092
N° IDRCB	2021-A00633-38
INVESTIGATEUR COORDINATEUR	Maurier François Groupe Hospitalier UNEOS, Parvis Robert Schuman Rue du champ Montoy, 57070 Metz-Vantoux
VERSION DU SYNOPSIS	V2 du 19/04/2022
NOMBRE DE CENTRES	33
JUSTIFICATION / CONTEXTE	<p>Les Vascularites Nécrosantes (VN) sont des maladies inflammatoires de la paroi des vaisseaux précisées par la classification issue de la Chapel Hill Consensus Conférence (1).</p> <p>L'atteinte neurologique du nerf périphérique varie de 7% à 50% des cas selon le type de Vascularites Nécrosantes. Cette atteinte neurologique est cardinale dans le diagnostic de Péri Artérite Noveuse (PAN), fréquente dans les Poly Angéites Microscopiques (PAM), et souvent passée inaperçues dans les Granulomatose avec Poly Angéite (GPA).</p> <p>L'atteinte neurologique périphérique est rarement sévère menaçante sur le plan vital (sauf associées à d'autres atteintes viscérales qui, elles, nécessitent une prise en charge urgente avec un score de gravité défini par le Five Factor Score) mais impacte le résultat fonctionnel par des séquelles évaluées par le Vascular Disease Index (VDI) non spécifique des atteintes neurologiques périphériques.</p> <p>Quatre études rétrospectives portant sur PAN, PAM et GPA ont été publiées : 49 patients en 1998 dans les PAM (2), 56 patients dans GPA en 2002(3), 27 patients en 2007 avec GPA, Granulomatose Eosinophilique avec Poly Angéite (GEPA) PAM (4), 40 patients ANCA+ étudiés en 2011 avec le groupe Européen des Vascularites EUVAS. Ces dernières sont ainsi à faibles effectifs, et mélangent également les sous-groupes des vascularites ANCA (Anti-Neutrophil Cytoplasmatic Antibodies).</p> <p>La prise en charge globale des Vascularites Nécrosantes a fortement évolué sur les deux dernières décades avec une amélioration spectaculaire de la survie grâce à de nouvelles stratégies thérapeutiques et de nouvelles médications. La survie à cinq ans est passée de 85% pour des diagnostics posés entre 1990 et 1999 à 94.5% pour les diagnostics posés après 2010 (6).</p>

	<p>L'évaluation des rechutes de la vascularite, des complications macro vasculaires tardives, l'évaluation médico-économique des stratégies thérapeutiques et l'atteinte fonctionnelle des neuropathies sont au cœur des préoccupations médicales actuelles en vue d'améliorer les pronostics vitaux et fonctionnels.</p> <p>Différents tests d'évaluation de l'atteinte neurologique périphérique paraissent des outils pertinents dans les vascularites bien que non spécifiques : MRC, RODS, INCAT, CAP-PRI, HR QOL, MISS, NIS (7-8).</p> <p>Dans cette étude, le choix a porté sur trois mesures MRC, NIS et RODS pour leur reproductibilité et leur praticité.</p> <p>Aux côtés des facteurs de mortalité immédiate ou par rechutes évalué par le FFS, un score fonctionnel de morbidité spécifique des neuropathies liées à une vascularite nécrosante se doit d'être développé, tout autant que les atteintes neurosensorielles et les complications macro vasculaires. Nous proposons donc dans cette étude observationnelle de déterminer les facteurs pouvant être prédictifs de l'évolution fonctionnelle, dans le but de construire, à terme, sur ces facteurs un score de risque.</p>
<p>OBJECTIF PRINCIPAL</p>	<p>Identifier les facteurs influençant la rémission chez les patients affectés de l'association d'une Vascularite Nécrosante et d'une atteinte neurologique périphérique attribuable à cette dernière.</p> <p>Un Score Prédicatif de Morbidité Neurologique Périphérique (Traduction du Predictive Score of Debilitating Condition (PSDC)) des atteintes neurologiques périphériques dans les Vascularites Nécrosantes est espéré afin d'assister dans les décisions des stratégies et thérapies médicamenteuses ou physiques afin de limiter l'impact fonctionnel de l'atteinte neurologique.</p>
<p>OBJECTIFS SECONDAIRES</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Evaluer l'impact de la gravité des atteintes sur la vie quotidienne et l'autonomie 2. Décrire la sensibilité aux traitements et les facteurs l'influençant. 3. Définir le spectre phénotypique de l'atteinte neurologique périphérique dans les différentes vascularites nécrosantes. 4. Etudier le lien entre le type d'atteinte neurologique périphérique et la présence d'une autre atteinte viscérale. 5. Analyser l'évolution de la récupération neurologique sur des critères objectifs. 6. Etudier les séquelles chez les patients en rémission. 7. Décrire les différentes thérapies médicamenteuses et physiques instaurées, ainsi que leur chronologie. 8. Décrire l'évolution des différents paramètres au cours du temps.
<p>CRITERE DE JUGEMENT PRINCIPAL</p>	<p>Le délai avant la rémission sera recueilli. La rémission est définie par l'absence de nouveaux symptômes ou de nouvelles lésions dues à</p>

	<p>l'activité persistante de la vascularite et l'absence de syndrome inflammatoire.</p> <p>Les facteurs de risque potentiels étudiés, mesurés à J0 :</p> <p>Cliniques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Le type d'atteinte neurologique (Polyneuropathie, Mono névrite multiple, PRN, Atteinte tronculaire, neuropathie sensitive), avec des mesures objectives définie par l'Electromyogramme (EMG) • L'atteinte sensitive pure • Présence de troubles trophiques • Rankin Scale, RODS, MRC, NIS, EVA douleur, Test de marche de 10 m • Type de la VN : GPA, PAM, GEPA, PAN, Non Systemic Vasculitic Neuropathy <p>Biologiques :</p> <ul style="list-style-type: none"> • La présence ou l'absence d'ANCA • Paramètres inflammatoires (CRP, VS, Fibrinogène) <p>Electrophysiologiques : résultats de l'EMG</p> <ul style="list-style-type: none"> • Les atteintes viscérales associées détectées lors de l'examen clinique, bilan biologique, et imageries habituelles. <p>Traitements à chaque visite :</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rééducation libérale ou hospitalière • Corticoïdes, cytostatiques, biothérapie, échanges plasmatiques • Orthèses, Déambulateur, canne, Fauteuil Roulant
<p>CRITERES DE JUGEMENT SECONDAIRES</p>	<ol style="list-style-type: none"> 1. La gravité des atteintes sensitive, motrice et trophique sera évaluée par les scores MRC (force musculaire), NIS (déficience neuropsychologique), le test de marche sur 10m et l'EVA douleur lors de chaque visite (M0, M3, M6, M9, M12 et M24). L'impact sur la vie quotidienne sera évalué par le questionnaire RODS à chaque visite. La dépendance sera évaluée par le score de Rankin à chaque visite. 2. A chaque visite, les traitements mis en œuvre seront recueillis. La réponse du patient au traitement sera évaluée cliniquement par le praticien, en utilisant l'ensemble des éléments qu'il juge nécessaire. 3. Prévalence des différents types d'atteintes neurologiques périphériques (Polyneuropathie, Mono-neuropathie multiple, neuropathie sensitive) selon le type de VN (PAN, PAM, GEPA et GPA).

	<p>4. Le type d'atteinte neurologique sera défini par EMG ; la présence d'une atteinte viscérale associée sera considérée quelle qu'elle soit.</p> <p>5. La récupération neurologique sera appréciée par les critères objectifs suivants :</p> <ul style="list-style-type: none"> - EMG - Présence de troubles trophiques lors de l'examen clinique - Examen neurologique (disparition des réflexes ostéo-tendineux, récupération de certains réflexes ostéo-tendineux) - Score d'autonomie (Rankin Scale) <p>6. Chez les patients déclarés en rémission, les scores MRC, NIS, Rankin, VDI, EVA douleur et les temps au test de marche de 10m seront décrits.</p> <p>7. Instauration et délai avant cette instauration des thérapies suivantes :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Kinésithérapie - Orthèses, déambulateur, canne, fauteuil roulant, - Corticoïdes cytostatiques, biothérapie - Prise en charge dans un centre de rééducation <p>8. Courbes d'évolution de l'ensemble des paramètres (MRC, RODS, NIS, test de marche de 10m, EVA douleur, Clinique, mesurés à M0, M3, M6, M9, M12 et M24, EMG à M0, M6, M12, M24.</p>
METHODOLOGIE DE L'ETUDE	non-interventionnelle, prospective, multicentrique, loi Jardé 3, Soins Courants
CRITERES D'INCLUSION	<p>Patients adultes (>18 ans) avec primo-diagnostic ou une rechute :</p> <ul style="list-style-type: none"> - De SVN (Systemic Vasculitic Neuropathy) : Vasculite Nécrosante Primitive (VNP) répondant aux critères de Chapel Hill Consensus Conference (PAN, PAM, GPA, GEPA) associée à une atteinte neurologique périphérique (Vasculitic Peripheral Neuropathy (VPN)) symptomatique <p>OU</p> <ul style="list-style-type: none"> - De NSVN (Non Systemic Vasculitic Neuropathy) : Atteinte neurologique périphérique symptomatique isolée pure sans atteinte viscérale systémique.
CRITERES DE NON-INCLUSION	<ul style="list-style-type: none"> - Une atteinte neurologique périphérique non attribuable exclusivement à une Vasculite Nécrosante - Diabète - Ethylisme chronique - Amylose AL ou TTR - Neuropathies génétiques - Neuropathies toxiques - Atteinte radiculaire séquellaire d'une sciatique - Opposition à la participation à l'étude

	<ul style="list-style-type: none"> - Absence de couverture sociale - Sous tutelle ou curatelle
PROCEDURES	<p>L'étude sera proposée aux patients répondant aux critères d'éligibilité lors d'une consultation ou d'une hospitalisation dans un Service prenant en charge des patients atteints de vascularites nécrosantes des centres participants travaillant en Binôme. L'atteinte vasculaire de la vascularite touche tous les organes sinus, poumons, reins, cœur, cerveau, nerf périphérique avec des organes préférentiellement touchés. L'un des intérêts de cette étude est de mettre ensemble deux hypers spécialistes : un neurologue spécialiste du nerf périphérique qui va recueillir des données spécifiques MRC, NIS, EMG etc et un spécialiste versé dans les vascularites qu'il soit interniste, rhumatologue, néphrologue, pneumologue, etc. Le mode de découverte de la vascularite peut se présenter à divers spécialistes, arthrites, éruption cutanée, crachats sanglants, surdité brutale etc. D'où le binôme et la transversalité, la coopération, la collaboration entre spécialistes</p> <p>S'ils ne s'opposent pas à l'utilisation de leurs données dans le cadre de cette étude, ils seront inclus.</p> <p>Le suivi des patients sera calqué sur le suivi habituel réalisé dans le cadre du soin. Ils seront vus à 3 mois (M3), 6 mois (M6), 9 mois (M9), 12 mois (M12) et 24 mois (M24) après inclusion.</p> <p>L'ensemble des examens réalisés, et la plupart des questionnaires complétés sont réalisés dans le cadre du soin. Seul le questionnaire de qualité de vie (RODS) est spécifique à l'étude.</p>
NOMBRE DE PATIENTS ATTENDUS	<p>L'étude est par nature exploratoire, et vise à effectuer un filtrage (« screening ») des facteurs potentiels. Il n'est donc pas possible d'établir un calcul du nombre de sujets formel.</p> <p>L'ensemble des patients répondant aux critères d'éligibilité sur 2 ans seront inclus, soit environ 150 patients.</p> <p>Cet effectif, au-delà de permettre le screening envisagé, permettra aussi d'explorer de potentiels modèles de prédiction relativement simples.</p>
DUREE DE L'ETUDE	<p><u>Durée de l'inclusion</u> : 2 ans</p> <p><u>Durée de l'étude</u> : 4 ans</p>
ANALYSE STATISTIQUE	<p>Une analyse descriptive des données sera tout d'abord réalisée : les moyennes, écart-types, médianes et intervalles interquartiles seront calculés pour les données quantitatives ; les effectifs et fréquences pour les variables qualitatives.</p>

	<p>Objectif principal</p> <p>Le critère principal est le temps avant la rémission. C'est une donnée de type survie, avec l'information de la rémission qui est censurée par intervalle. Ce délai sera donc modélisé par un modèle de Cox adapté. L'impact des différents facteurs sur ce délai sera étudié en introduisant dans le modèle de Cox chaque facteur en effet fixe, et en testant cet effet sur le hasard ratio.</p> <p>Ensuite, de façon exploratoire, des modèles multivariés cherchant à expliquer ce délai seront recherchés (modèle de Cox, forêts aléatoires...), l'objectif étant d'obtenir un score qui serait très corrélé avec le délai jusqu'à rémission. De même,</p> <p>Pour répondre à l'objectif principal, le lien entre les différents facteurs et l'évolution des 3 scores (MRC, NIS et RODS) sera étudié à l'aide de modèle mixte linéaire, expliquant le score et intégrant en effet fixe le facteur de risque. Les patients seront intégrés en effet aléatoire afin de prendre en compte la corrélation entre les données du fait du caractère répété des mesures. Les conditions d'application de la régression seront vérifiées graphiquement sur les résidus (normalité et homoscedasticité). Si elles ne sont pas respectées, des alternatives seront étudiées (transformation en log, tests basés sur les permutations...).</p> <p>L'analyse sera faite séparément pour chaque score et chaque facteur de risque.</p> <p>Ensuite, de façon exploratoire, des modèles prédictifs seront mis en place pour estimer l'évolution de chaque score à 24 mois. Différents modèles seront envisagés (modèles linéaires multiples, arbres de décision...), l'objectif étant d'obtenir un outil pouvant aider la décision en clinique en estimant si l'évolution du patient devrait être plutôt bonne ou mauvaise.</p>
<p>RESULTATS ATTENDUS</p>	<p>Nous espérons mettre en évidence des facteurs prédictifs de l'évolution des atteintes neurologiques périphériques. L'objectif à terme est de pouvoir estimer le risque d'atteintes à long terme, et donc le cas échéant d'envisager une stratégie thérapeutique plus agressive.</p>