

Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 15 septembre 2017
par

Claire LEFEUVRE

née le 5 juin 1988, à Saint-Maur-des-Fossés (94)

Le syndrome POEMS

Paramètres neurologiques et réponse biologique au traitement.

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Philippe COURATIER

M. le Professeur Laurent MAGY

M. le Professeur Kim LY

M. le Docteur Alexis MONTCUQUET

M. le Professeur Jean-Michel VALLAT

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité





Université de Limoges
Faculté de Médecine

Année 2017

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'état de docteur en Médecine

présentée et soutenue publiquement
le 15 septembre 2017
par

Claire LEFEUVRE

née le 5 juin 1988, à Saint-Maur-des-Fossés (94)

Le syndrome POEMS :

Paramètres neurologiques et réponse biologique au traitement.

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Philippe COURATIER

M. le Professeur Laurent MAGY

M. le Professeur Kim LY

M. le Docteur Alexis MONTCUQUET

M. le Professeur Jean-Michel VALLAT

Président

Juge

Juge

Juge

Membre invité



Professeurs des Universités - praticiens hospitaliers

ABOYANS Victor	CARDIOLOGIE
ACHARD Jean-Michel	PHYSIOLOGIE
ALAIN Sophie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
ARCHAMBEAUD Françoise	MEDECINE INTERNE
AUBARD Yves	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
AUBRY Karine	O.R.L.
BEDANE Christophe	DERMATOLOGIE-VENERELOGIE
BERTIN Philippe	THERAPEUTIQUE
BESSEDE Jean-Pierre (SUR du 12-11-2016 au 31-08-2018)	O.R.L.
BORDESSOULE Dominique (SUR du 21-11-2016 au 31-08-2018)	HEMATOLOGIE
CAIRE François	NEUROCHIRURGIE
CHARISSOUX Jean-Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
CLAVERE Pierre	RADIOTHERAPIE
CLEMENT Jean-Pierre	PSYCHIATRIE D'ADULTES
COGNE Michel	IMMUNOLOGIE
CORNU Elisabeth	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO- VASCULAIRE
COURATIER Philippe	NEUROLOGIE
DANTOINE Thierry	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT
DARDE Marie-Laure	PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE
DAVIET Jean-Christophe	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION



DESCAZEAUD Aurélien	UROLOGIE
DES GUETZ Gaëtan	CANCEROLOGIE
DESSPORT Jean-Claude	NUTRITION
DRUET-CABANAC Michel	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL
DUMAS Jean-Philippe (SUR. 31.08.2018)	UROLOGIE
DURAND-FONTANIER Sylvaine	ANATOMIE (CHIRURGIE DIGESTIVE)
ESSIG Marie	NEPHROLOGIE
FAUCHAIS Anne-Laure	MEDECINE INTERNE
FAUCHER Jean-François	MALADIES INFECTIEUSES
FEUILLARD Jean	HEMATOLOGIE
FOURCADE Laurent	CHIRURGIE INFANTILE
GAINANT Alain (SUR. 31.08.2017)	CHIRURGIE DIGESTIVE
GUIGONIS Vincent	PEDIATRIE
JACCARD Arnaud	HEMATOLOGIE
JAUBERTEAU-MARCHAN M. Odile	IMMUNOLOGIE
LABROUSSE François	ANATOMIE et CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
LACROIX Philippe	MEDECINE VASCULAIRE
LAROCHE Marie-Laure	PHARMACOLOGIE CLINIQUE
LIENHARDT-ROUSSIE Anne	PEDIATRIE
LOUSTAUD-RATTI Véronique	HEPATOLOGIE
MABIT Christian	ANATOMIE
MAGY Laurent	NEUROLOGIE



MARIN Benoît	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE de la SANTE et PREVENTION
MARQUET Pierre	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
MATHONNET Muriel	CHIRURGIE DIGESTIVE
MELLONI Boris	PNEUMOLOGIE
MOHTY Dania	CARDIOLOGIE
MONTEIL Jacques	BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE
MOREAU Jean-Jacques	NEUROCHIRURGIE
MOUNAYER Charbel	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
NATHAN-DENIZOT Nathalie	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
NUBUKPO Philippe	ADDICTOLOGIE
PARAF François	MEDECINE LEGALE et DROIT de la SANTE
PLOY Marie-Cécile	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
PREUX Pierre-Marie	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION
ROBERT Pierre-Yves	OPHTALMOLOGIE
SALLE Jean-Yves	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION
SAUTEREAU Denis	GASTRO-ENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE
STURTZ Franck	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
TEISSIER-CLEMENT Marie-Pierre	ENDOCRINOLOGIE , DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES
TREVES Richard (SUR. 31.08.2018)	RHUMATOLOGIE
TUBIANA-MATHIEU Nicole (SUR. 31.08.2018)	CANCEROLOGIE



VALLEIX Denis	ANATOMIE CHIRURGIE GENERALE
VERGNENEGRE Alain	EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE et PREVENTION
VERGNE-SALLE Pascale	THERAPEUTIQUE
VIGNON Philippe	REANIMATION
VINCENT François	PHYSIOLOGIE
WEINBRECK Pierre	MALADIES INFECTIEUSES
YARDIN Catherine	CYTOLOGIE ET HISTOLOGIE

**PROFESSEUR ASSOCIE DES UNIVERSITES à MI-TEMPS DES DISCIPLINES
MEDICALES**

BRIE Joël	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
------------------	--

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AJZENBERG Daniel	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
BARRAUD Olivier	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
BOURTHOUMIEU Sylvie	CYTOLOGIE et HISTOLOGIE
BOUTEILLE Bernard	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE
CHABLE Hélène	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
DURAND Karine	BIOLOGIE CELLULAIRE
ESCLAIRE Françoise	BIOLOGIE CELLULAIRE
HANTZ Sébastien	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
JESUS Pierre	NUTRITION



LE GUYADER Alexandre

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIO-
VASCULAIRE

LIA Anne-Sophie

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE

MURAT Jean-Benjamin

PARASITOLOGIE et MYCOLOGIE

QUELVEN-BERTIN Isabelle

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE

RIZZO David

HEMATOLOGIE

TCHALLA Achille

GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT

TERRO Faraj

BIOLOGIE CELLULAIRE

WOILLARD Jean-Baptiste

PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE

P.R.A.G

GAUTIER Sylvie

ANGLAIS

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

BUCHON Daniel

DUMOITIER Nathalie

PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

MENARD Dominique

PREVOST Martine

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS DE MEDECINE GENERALE

HOUDARD Gaëtan

PAUTOUT-GUILLAUME Marie-Paule

PROFESSEURS EMERITES

ADENIS Jean-Paul

du 01.09.2015 au 31.08.2017

ALDIGIER Jean-Claude

du 01.09.2016 au 31.08.2018



MERLE Louis	du 01.09.2015 au 31.08.2017
MOULIES Dominique	du 01.09.2015 au 31.08.2017
VALLAT Jean-Michel	du 01.09.2014 au 31.08.2017
VIROT Patrice	du 01.09.2016 au 31.08.2018

Le 1^{er} septembre 2016



Assistants Hospitaliers Universitaires – Chefs de Clinique

Le 1^{er} novembre 2016

ASSISTANTS HOSPITALIERS UNIVERSITAIRES

CHARISSOUX Aurélie	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
CHARPENTIER Mathieu	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
CHUFFART Etienne	ANATOMIE
COUDERC Sylvain	PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE
DUCHESNE Mathilde	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES
FAYE Pierre-Antoine	BIOCHIMIE et BIOLOGIE MOLECULAIRE
FREDON Fabien	ANATOMIE
GAUTHIER François	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
KASPAR Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
LARRADET Matthieu	BIOPHYSIQUE et MEDECINE NUCLEAIRE
LEGRAS Claire	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION
MARQUET Valentine	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE et CYTOGENETIQUE
OLOMBEL Guillaume	IMMUNOLOGIE

CHEFS DE CLINIQUE - ASSISTANTS DES HOPITAUX

ARDOUIN Elodie	RHUMATOLOGIE
ASSIKAR Safaë	DERMATO-VERERELOGIE
BAUDONNET Romain	OPHTALMOLOGIE
BIANCHI Laurent	GASTROENTEROLOGIE (A compter du 12 novembre 2015)
BIDAUT-GARNIER Mélanie	OPHTALMOLOGIE (à compter du 11 mai 2016)
BLOSSIER Jean-David	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
BOUSQUET Pauline	PEDIATRIE (à compter du 09 janvier 2017)
CASSON-MASSELIN Mathilde	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
CHAMPIGNY Marie-Alexandrine	PEDIATRIE



CHATAINIER Pauline	NEUROLOGIE
CHRISTOU Niki	CHIRURGIE DIGESTIVE
COMPAGNAT Maxence	MEDECINE PHYSIQUE et de READAPTATION
CROSSE Julien	PEDIATRIE
DANTHU Clément	MALADIES INFECTIEUSES
DARNIS Natacha	PEDOPSYCHIATRIE
DELUCHE Elise	CANCEROLOGIE
DIJOUX Pierrick	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE
EVENO Claire	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE
GARDIC Solène	UROLOGIE
GONZALEZ Céline	REANIMATION
HOUMAÏDA Hassane	CHIRURGIE THORACIQUE et CARDIOVASCULAIRE (A compter du 02 novembre 2015)
KENNEL Céline	HEMATOLOGIE
LACHATRE Denis	RADIOLOGIE et IMAGERIE MEDICALE
LAFON Thomas	MEDECINE d'URGENCE
LATHIERE Thomas	OPHTALMOLOGIE
LAVIGNE Benjamin	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LE BIVIC Louis	CARDIOLOGIE
LE COUSTUMIER Eve	MEDECINE INTERNE A
LEGROS Emilie	PSYCHIATRIE d'ADULTES
LEPETIT Hugo	GASTROENTEROLOGIE
MARGUERITTE François	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
MARTINS Elie	CARDIOLOGIE
MESNARD Chrystelle	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE
PAPON Arnaud	GERIATRIE et BIOLOGIE du VIEILLISSEMENT



PETITALOT Vincent	CARDIOLOGIE
RAMIN Lionel	ORL
ROUSSELLET Olivier	NEUROLOGIE
SAINT PAUL Aude	PNEUMOLOGIE
SALLE Henri	NEUROCHIRURGIE
SCOMPARIN Aurélie	O.R.L. (SURNOMBRE du 01-11-2016 au 20-02-2017 inclus)
TAÏBI Abdelkader	ANATOMIE

USSEGLIO-GROSSO Julie	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE et STOMATOLOGIE
VAYSSE VIC Mathieu	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE
VITAL Pauline	MEDECINE INTERNE B

CHEF DE CLINIQUE – MEDECINE GENERALE

RUDELLE Karen

I. PRATICIEN HOSPITALIER UNIVERSITAIRE

BALLOUHEY Quentin	CHIRURGIE INFANTILE (du 1 ^{er} mai 2015 au 30 avril 2019)
CROS Jérôme	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION (du 1 ^{er} mai 2014 au 31 octobre 2018)
LERAT Justine	O.R.L. (du 1 ^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)
MATHIEU Pierre-Alain	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE et TRAUMATOLOGIQUE (du 1 ^{er} mai 2016 au 31 octobre 2020)



A mes parents chéris, ma Tilounette d'amour et ma Mamou chérie,



La magie commence là où notre zone de confort s'arrête.

Work hard, play hard and be happy.



Remerciements

A Monsieur le Professeur Philippe COURATIER,

Merci de me faire l'honneur de présider ce jury. Votre capacité d'écoute et la pertinence de votre jugement clinique m'ont enseigné la neurologie avec empathie et sagesse. Soyez assuré de ma gratitude et de ma profonde considération.

A Monsieur le Professeur Laurent MAGY,

Merci de m'avoir confié ce travail et d'avoir accepté de le diriger. La richesse de votre savoir et la force de votre pédagogie m'ont donné le goût de la pathologie neuro-musculaire et l'envie de m'y perfectionner. Merci pour votre soutien et vos encouragements dans mes choix professionnels tout au long de mon internat. Soyez assuré de ma gratitude et de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Kim LY,

Merci d'avoir accepté de participer à ce jury. Merci pour votre accueil lors de mon passage en médecine interne et de m'avoir enseigné la rigueur nécessaire à la prise en charge des pathologies plurisystémiques. Soyez assuré de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur le Docteur Alexis MONTCUQUET,

Merci d'avoir accepté de juger mon travail. Toute jeune interne à tes débuts de chef et tout le long de mon internat, ton aide, ton calme et ton soutien, dans le service comme dans l'écriture, me poussent sans cesse vers le haut, et je t'en remercie sincèrement. Qu'il y ait d'autres paris mention frangipane ensemble ! Sois assuré de ma gratitude et de mon respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Michel VALLAT

Merci de me faire l'honneur de participer à ce jury. Merci pour votre exigence et la transmission de votre expertise remarquable en neuropathie clinique et histopathologique. L'apprentissage de la neurologie à vos côtés a suscité en moi un intérêt particulier pour les pathologies du nerf périphérique et je vous en remercie. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude sincère et respectueuse.



Merci à ma famille,

A mes parents, merci pour votre soutien, votre amour et votre patience à toute épreuve, qui me portent partout où que j'aille, je vous aime très fort,

A ma Tilounette, sister power, whatever forever, à Paris ou ailleurs, le jet lag même pas peur, à 2 on est plus fort ! Plein de looove ! <3

A ma Mamou chérie que j'aime fort !

A mon Papou, ma Marraine, Tonton, Papy et Mamie qui veillent sur moi d'où ils sont,



Merci à mes amis,

Aux *crisoliens* (Créteil, Bouteille !!), mes Morganes chéries, alias Morguy et Nunu (que notre trio gagnant dure encore très longtemps !! <3), Stanouch (tellement de souvenirs que je ne sais pas lequel citer !), Rafiki (crisolien d'adoption et surtout partenaire d'aïkido comme on n'en fait plus!), Carole, Alice, Marine (& Valentin!),

A *ma coupine Olivia*, alias Olivieeer, ma confidente et mon amie ! Pas de place pour les coups de blues avec toi, tu as toujours la réplique exacte pour que ton sourire et ta bonne humeur contaminent ceux qui t'entourent ! [Ce paragraphe est à prononcer avec un « g » à la fin de chaque mot, ce qui surprend encore la parisienne !!]

A *Célilou et Séboubou*, (et aussi à Balou !) pour prendre soin de moi, même expat', avec toujours un BBQ bien chaud et une bière bien fraîche !

A la *Team Briviste*, Princesse Titilde (un bon Perrier devant Secrets d'Histoire, ça n'a pas de prix !), Sarah (championne de roulades-avant, parmi bien d'autres talents), Martin (alias la clé de douze !), ClaCla (je ne suis pas prêt d'oublier mon initiation au Bingo !), Vincent, Vava, NaNaïs, Barbounette (il me vient d' « affectueuses » expressions que je n'ose pas citer ici mais qui ponctuent si bien nos conversations animées et cathartiques !), Néné (rayon de soleil doté d'une réserve d'énergie hors norme !), Marie, Polo, Lolo,

A *Marine & Hugo* (dont le tour du monde me fait encore rêver !)

Aux *ADMiens*, Cley (à refaire le monde et nos projets aussi bien qu'à refaire des chaises zébrées), Ben, Manu, Flopinette, Pierre, Nat, Yvo, (cette semaine à Messanges me semble être hier !) Clément, Pauline, Laure (ma wonderwoman!!)

A Valentin, Elise, Yaëlle, Mélusine et Nadine, *les bébés de l'été* !!



Merci à mes collègues,

A *Pauline*, au premier coup d'œil sur notre montre, j'ai su qu'on serait copine ! Entre éclats de rire et potinages, tu as incontestablement une place à part dans ma formation, de co-interne à chef, tu resteras ma grande sœur de neurologie !

A *Olivier*, alias Doudou, ta bonne humeur sans faille m'a fait oublier plus d'une fois le nombre d'entrées restantes ! Champion olympique de Rollator artistique, je ne désespère pas de te voir un jour avec un bel ornement de paillettes !

A la *Girl Neuro Team* de choc : Solène (rire et spontanéité au service de la thrombectomie), Anna (ta collection de sandales aussi impressionnante que ce bronzage toujours parfait !), Sanae, Hélène et Marie.

A mes co-internes Vava (Réveil avec les croissants en descendant du train de Bordeaux), Benjamin (désormais mythiques discussions chaussures...), BlanBlan (et cet été sauvé par l'ERV !^), Henri (du Gers et on y fait du canard, bonjour !), Squilby (solidaire jusqu'au port de l'attelle, un collègue mais surtout un ami), Thomas (et sa clinique éponyme à venir !), Emna et Margaux (et aussi à Garouuuuu !!!).

Au service de Neurologie de Limoges, d'abord à l'USINV et à la chaleureuse salle de pause qui, si souvent, sent bon les cannelés, la Neuro A puis UNV, la Neuro B deux fois ! A Annette (que j'aime tant faire râler !) A l'équipe du secrétariat et à l'éternelle liste de CRH ! Merci au Dr Gallouedec pour votre accueil en EMG, à Karima, Géraldine, Frédérique, Dr Godet, Dr Khalil, merci à Laetitia pour ta rigueur et ta disponibilité tout au long de l'internat, à Claire.

Au service de neurologie de Brive qui a vu mes premiers pas en neurologie, merci aux Drs Chazot, Lubeau et Boukhris pour leur accueil,

A l'équipe de l'Institut de Myologie, Monsieur Eymard, Anthony, Tanya, Sarah, Pascal, Ornella, Elodie, Aurélie, Anne-Marie (x2), Fabienne, Jean, Nacera et tous les autres,

A l'équipe Mazarin, Dimitri, Nadia, Alberto, Caroline, Fabienne, Christelle et tous les autres,

A l'équipe de Delay, Mathieu, Irina, Anne-Catherine, et la team de soignants qui m'ont si bien accueilli,

Un grand merci à David Lavergne pour son accueil et sa disponibilité,

Un immense merci à François Delmay pour son aide précieuse.



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

I. Introduction	23
I.1. Le syndrome POEMS	23
I.2. Critères diagnostiques	23
I.3. Diagnostic différentiel.....	24
I.4. Physiopathologie.....	24
I.5. Prise en charge thérapeutique	26
I.6. Réponses thérapeutiques	26
I.7. Objectifs de l'étude	27
I.8. Critère de jugement	28
II. Matériels et Méthodes	29
II.1. Matériel.....	29
II.2. Intervention	30
II.3. Evaluation	31
II.3.1. <i>Caractéristiques</i>	31
II.3.2. <i>Clinique</i>	31
II.3.3. <i>Biologique</i>	32
II.3.4. <i>Electroneuromyographie</i>	32
II.4. Méthode statistique utilisée pour l'analyse de la base de données	32
III. Résultats	34
III.1. Population d'étude	34
III.2. Caractéristiques de la population	35
III.3. Le VEGF et la réponse fonctionnelle.....	38
III.4. L'EMG et la réponse fonctionnelle.....	42
IV. Discussion	45
IV.1. Résultats obtenus.....	45
IV.2. Réponse à la question posée	45
IV.2.1. <i>La population d'étude</i>	45
IV.2.2. <i>Le taux de VEGF</i>	45
IV.2.3. <i>L'étude électroneurophysiologique</i>	47
IV.3. Limites de l'étude.....	47
V. Conclusion	49
Références bibliographiques	50
Annexes	53
Serment d'Hippocrate.....	57

Table des illustrations

Figure 1 : Exemple de signe de la manucure (A), œdème papillaire (B), lésions osseuses sclérotiques (C).	24
Figure 2 : Aspect décompacté de la myéline dans le syndrome POEMS au microscope électronique.....	25
Figure 3 : Aspect décompacté de la myéline dans le syndrome POEMS au microscope électronique[16].....	26
Figure 4 : Techniques d'obtention du plasma et du sérum.....	27
Figure 3 : Protocole PHRC Len-Dex.....	29
Figure 4 : Diagramme de répartition des tranches d'âge de la population d'étude	35
Figure 5 : Diagramme de répartition des délais diagnostiques en mois	35
Figure 6 : Diagramme de points représentant le délai diagnostique selon le taux de VEGF sérique à l'inclusion	37
Figure 7 : diagramme de points représentant le délai diagnostique selon le taux de VEGF plasmatique à l'inclusion.....	37
Figure 8 : Diagramme de points représentant les scores cliniques, fonctionnels selon le taux de VEGF sérique et plasmatique à l'inclusion.....	39
Figure 9 : Diagramme de réponse clinique et biologique	42



Table des tableaux

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome POEMS selon Disperzieri, 2017	23
Tableau 2 : Définition de la réponse fonctionnelle selon les scores cliniques	31
Tableau 3 : Définition de la réponse biologique selon le taux de VEGF sérique et plasmatique.....	32
Tableau 4 : Degré d'accord et valeurs Kappa	33
Tableau 5 : Descriptif de la population d'étude	34
Tableau 6 : Centres d'inclusion et effectif	34
Tableau 7 : Flow chart de la population d'étude.....	35
Tableau 8 : Clinique initiale des patients.....	36
Tableau 9 : Scores fonctionnels clinique et électrophysiologique au temps d'inclusion.....	36
Tableau 10 : Test de corrélation du délai diagnostique avec les scores fonctionnels, le score électrique et les taux de VEGF à l'inclusion et au moment de l'évaluation.....	37
Tableau 11 : Test de corrélation du taux de VEGF à l'inclusion avec les scores fonctionnels et le score électrique à l'inclusion et au moment de l'évaluation.	40
Tableau 12 : Test de corrélation entre le taux de VEGF au temps évaluation avec les scores fonctionnels et le score électrique au temps évaluation.	40
Tableau 13 : Test de corrélation entre la variation du taux de VEGF au temps évaluation avec la variation des scores fonctionnels et du score électrique au temps évaluation.	41
Tableau 14 : Test de concordance entre le statut biologique et le statut clinique au temps évaluation.....	41
Tableau 15 : Effectif et pourcentages de sujets répondeur sur le plan clinique et biologique	42
Tableau 16 : Test de corrélation du score électrique à l'inclusion avec les scores fonctionnels à l'inclusion et au moment de l'évaluation.....	43
Tableau 17 : Test de corrélation de la variation du score électrique au temps évaluation aux variations des scores fonctionnels et aux variations des taux de VEGF au temps de l'évaluation.	43
Tableau 18 : Fréquence des nerfs étudiés inexcitables à l'électromyogramme.....	44



I. Introduction

I.1. Le syndrome POEMS

Acronyme inventé par Bardwick en 1980, le syndrome POEMS est une maladie systémique grave associant une prolifération monoclonale B, une polyneuropathie, des lésions osseuses, et d'autres caractéristiques dont certaines sont incluses dans l'acronyme POEMS (polyneuropathie, organomégalie, endocrinopathie, immunoglobuline monoclonale et atteinte cutanée), et d'autres, comme l'œdème papillaire, les œdèmes périphériques, l'hypertension artérielle pulmonaire, les thromboses veineuses et artérielles, la néphropathie glomérulaire[1]. Aussi appelé le syndrome de Crow-Fukase ou de Takatsuki, cette pathologie rare, décrite pour la première fois par Crow en 1956, représente 1% des myélomes soit environ 35 nouveaux cas par an en France. La gravité de cette entité réside dans l'atteinte fonctionnelle, la polyneuropathie étant souvent sévère et évolutive.

I.2. Critères diagnostiques

Le diagnostic posé selon les critères définis par Dispenzieri et al.[1], nécessite l'association de 2 critères obligatoires, 1 critère majeur et au moins un critère mineur. La solidité de ce diagnostic dépend de la présence des signes majeurs, tels que la neuropathie périphérique, dont les plaintes cliniques constituent un motif de consultation précoce et inaugurale fréquent, et la prolifération monoclonale. L'élévation du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), facteur de croissance impliqué dans l'angiogénèse est à rechercher. Les autres symptômes cliniques sont d'une aide précieuse au diagnostic mais apparaissent souvent dans un second temps, la difficulté diagnostique est alors importante quand la neuropathie est apparemment cliniquement isolée. [Tableau 1]

Tableau 1 : Critères diagnostiques du syndrome POEMS selon Dispenzieri, 2017	
Critères obligatoires	<ol style="list-style-type: none">1. Polyneuropathie (classiquement démyélinisante)2. Prolifération monoclonale (presque toujours λ)
Autres critères majeurs (Au moins 1)	<ol style="list-style-type: none">1. Maladie de Castleman2. Lésions osseuses sclérotiques3. Élévation du <i>Vascular Endothelial Growth Factor</i> (VEGF)
Critères mineurs	<ol style="list-style-type: none">1. Organomégalie (foie, rate, adénopathie)2. Epanchement extra-vasculaire (œdème, épanchement pleural, ascite)3. Endocrinopathie (surrénale, thyroïde, pituitaire, gonadique, parathyroïde, pancréas)4. Modification de la peau (hyperpigmentation, hypertrichose, hémangiome gloméruloïde, acrocyanose, flush, ongles blancs)5. Œdème papillaire6. Thrombocytose, polycythémie
Autres signes	Perte de poids, hyperhidrose, hypertension pulmonaire, syndrome respiratoire restrictif, diarrhées, hypovitaminose B12, hippocratisme, thromboses.
<i>Le diagnostic du syndrome POEMS est confirmé par la présence des 2 critères obligatoires, au moins 1 parmi les 3 autres critères majeurs et au moins 1 parmi les 6 critères mineurs.</i>	

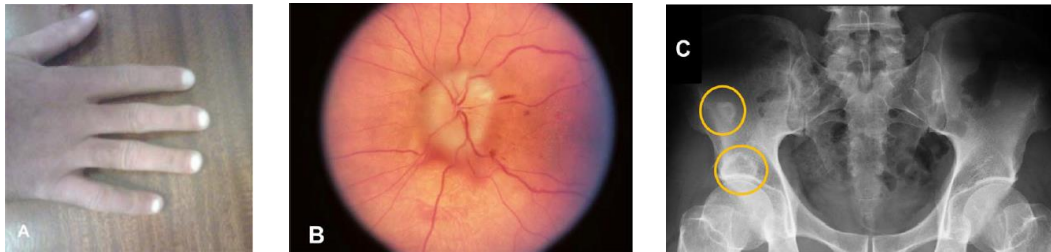


Figure 1 : Exemple de signe de la manucure (A), œdème papillaire (B), lésions osseuses sclérotiques (C)[2].

I.3. Diagnostic différentiel

Devant l'association d'un déficit sensitivo-moteur d'apparition progressive, des critères de démyélinisation à l'électroneuromyogramme et par argument de fréquence, le principal diagnostic différentiel neurologique est la polyradiculonévrite inflammatoire démyélinisante chronique (PIDC). Ces deux maladies sont toutes les 2 traitables mais les thérapeutiques sont différentes.

Parmi les différences mises en évidence entre ces deux étiologies d'atteinte du nerf périphérique, les douleurs neuropathiques des membres inférieurs seraient plus importantes chez les patients POEMS que dans les PIDC[3].

Sur le plan électrique, il serait retrouvé chez les patients présentant un syndrome POEMS, une baisse des vitesses de conduction nerveuses plus uniforme, moins de blocs de conduction et de dispersion temporelle, une perte axonale plus importante et un index de latence terminale (TLI, terminal latency index) plus haut, comparativement aux PIDC [3], [4] témoignant d'une démyélinisation à prédominance distale.

Sur le plan histologique, les biopsies nerveuses des patients POEMS ont un taux de dégénération axonale plus important, une perte en fibre nerveuse démyélinisée forte et plus homogène d'un fascicule à l'autre et une augmentation du nombre de petits vaisseaux épineuraux. Celles des PIDC ont quant à elles une inflammation endoneuronale plus importante, une perte en fibres démyélinisées focale et hétérogène, et des formations en bulbe d'oignon caractéristiques[5].

L'association d'une neuropathie périphérique et de l'élévation du VEGF ne permet pas le diagnostic étiologique car des taux élevés de VEGF ont été décrits dans les PIDC et les neuropathies à anti-MAG [6]. Néanmoins, en présence d'une neuropathie de cause indéterminée associée à une chaîne légère lambda, ce paramètre prend toute sa valeur [7]. Ces différences peuvent être expliquées par la physiopathologie différente des 2 atteintes.

I.4. Physiopathologie

Le mécanisme responsable des diverses atteintes d'organes au cours du syndrome POEMS est encore mal compris. Trois éléments physiopathologiques sont néanmoins remarquables :

- 1) D'abord, la concentration plasmatique du VEGF est élevée chez la plupart des patients [8] et peut se normaliser en cas de rémission [9]. Cette cytokine est principalement produite par les cellules plasmatiques dans les lésions osseuses et



les adénopathies. En circulation, l'excès de VEGF est stocké dans les plaquettes et relargué lors de l'agrégation. Elle possède des propriétés d'angiogenèse et favorise la vasoperméabilité, notamment du vaso nervorum, créant un œdème du nerf pouvant participer à la survenue de la polyneuropathie. La microscopie électronique retrouve un aspect décompacté de la myéline, qui pourrait être expliqué par l'œdème. Il est décrit également un épaissement des membranes basales des capillaires et un important œdème endoneural [10]. L'hypothèse est alors d'une rupture de la barrière nerf-sang liée à l'œdème qui permet alors l'accès aux cytokines inflammatoires qui détruisent le nerf. Cette hypothèse est renforcée par la mise en évidence par l'équipe de Piccione et al. de la présence plus importante de formations de petits vaisseaux épineuraux dans le syndrome POEMS comparativement aux PIDC [5].

- 2) Ensuite, dans 95% des cas, les cellules impliquées sécrètent des chaînes légères λ dont la région variable est codée par 2 gènes $V\lambda 1-40$ et $V\lambda 1-44$ [11], pouvant induire la sécrétion de VEGF.
- 3) Mais, l'efficacité contrastée des inhibiteurs spécifiques du VEGF [12], [13] suggère l'intervention associée d'autres médiateurs cytokiniques comme l'angiopoïétine 1 et 2 [14].

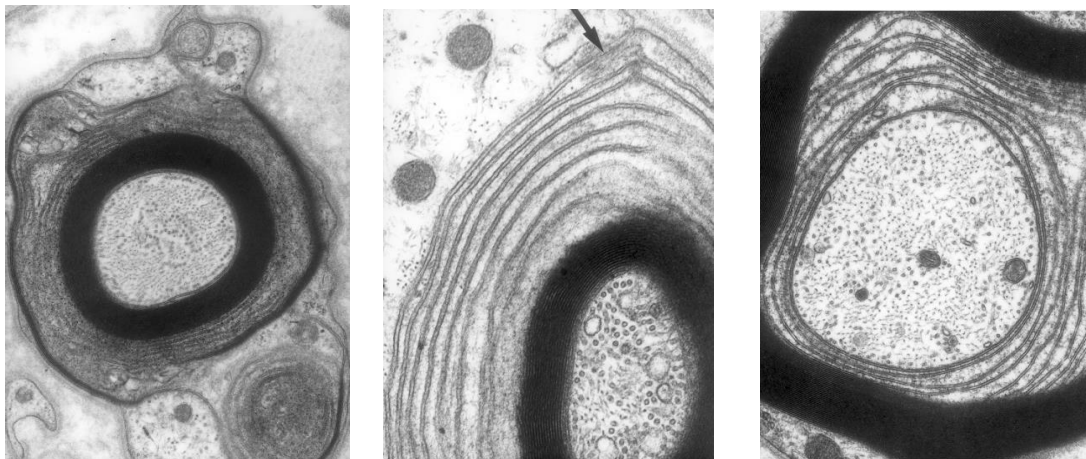


Figure 2 : Aspect décompacté de la myéline dans le syndrome POEMS au microscope électronique[15]

Publié par Vital et al. en 2003

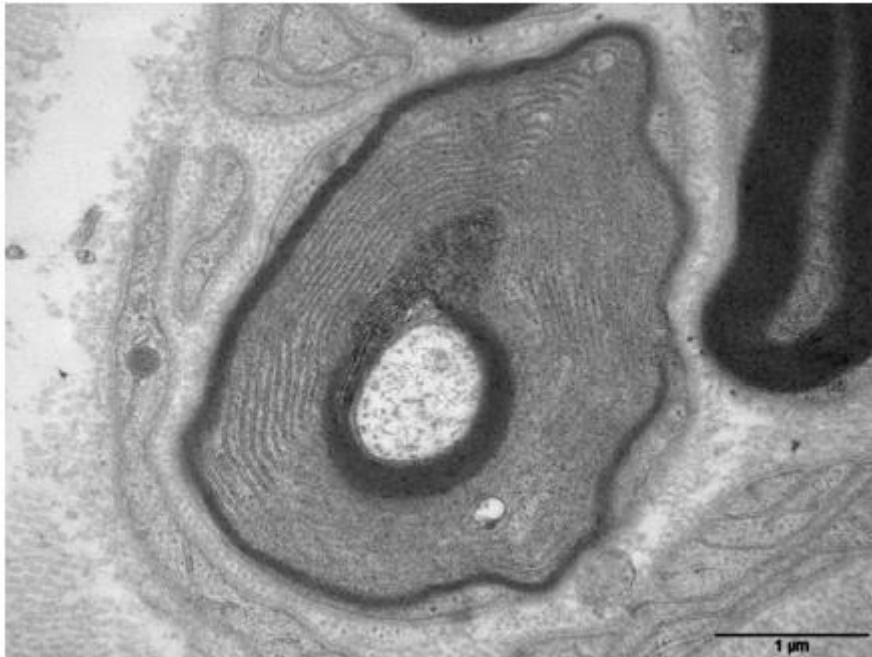


Figure 3 : Aspect décompacté de la myéline dans le syndrome POEMS au microscope électronique[16]

Publié par Vallat et al. en 2011

I.5. Prise en charge thérapeutique

Les traitements utilisés dépendent du degré d'extension de la maladie, défini par l'envahissement médullaire ou la présence d'au moins trois lésions osseuses. Ils sont inspirés des thérapeutiques efficaces sur le myélome multiple et l'amylose à chaînes légères, qui partagent avec le syndrome POEMS la prolifération monoclonale.

- Pour les patients présentant des lésions osseuses focales (≤ 3) sans envahissement médullaire, la radiothérapie est préconisée en première intention.
- Lorsqu'il existe une dissémination médullaire, une thérapie systémique est recommandée. Les *corticoïdes* constituent un traitement symptomatique mais n'apportent pas de réponse prolongée. L'association *Melphalan-Dexamethasone* a montré une efficacité sur les paramètres hématologiques et neurologiques (ONLS) [17]. L'association *Thalidomide-Dexamethasone* ainsi que le recours au bortezomib présentent l'inconvénient d'une neurotoxicité secondaire à la chimiothérapie, contrairement au lenalidomide. La *transplantation de cellules souches autologues* a démontré son efficacité [18] sur le plan hématologique mais aussi neurologique (score NIS, Rankin et conduction nerveuse motrice) [19]. L'efficacité des *thérapies anti-VEGF* est décevante, qu'elle soit associée à l'irradiation ou à la transplantation de cellules souches autologues [20], [21].

I.6. Réponses thérapeutiques

Le diagnostic du syndrome POEMS est pluridisciplinaire mais la prise en charge thérapeutique est réalisée le plus souvent par les hématologues. Le critère de réponse thérapeutique choisi est le plus souvent biologique avec le pic d'immunoglobuline ou le taux de VEGF, dont la

valeur numérique permet un résultat objectif. La normalisation du VEGF sérique est corrélée à la survie globale, à la force musculaire au grip, au taux d'albumine et aux amplitudes des potentiels globaux d'action musculaire (PGAM) après traitement d'après Mitsuwa et al.[22]. Le taux de VEGF le plus souvent mesuré dans les études est le taux sérique, néanmoins les critères diagnostiques de Dispenzieri acceptent également le taux plasmatique. En dehors des vaisseaux sanguins, le sang total coagule en quelques minutes et forme le coagulum. *Pour obtenir du sérum*, on récupère le surnageant après centrifugation du coagulum. *Pour obtenir du plasma*, il faut après l'ajout d'un anticoagulant centrifuger du sang total pour séparer par gravité les cellules sanguines de leur liquide biologique, et de récupérer le surnageant. Un score pronostique de survie a été proposé selon l'âge > 50 ans, la présence d'hypertension artérielle pulmonaire ou d'épanchement pleural, et une fonction rénale < 30 mL/min/1.73 m²[23].

Néanmoins dans la littérature, il n'est retrouvé aucune preuve que la réponse biologique soit associée à une réponse clinique et notamment fonctionnelle chez les patients atteints d'un syndrome POEMS. En outre, l'expérience des cliniciens prenant en charge ces patients est que le délai au diagnostic du syndrome POEMS est souvent long en raison de la méconnaissance de ce syndrome. En outre, une fois le diagnostic fait, on constate également fréquemment un retard de prise en charge thérapeutique, qui peut être dû en partie à une absence de dialogue fructueux entre hématologues et neurologues, mais également à la méconnaissance par certaines équipes hématologiques de cette pathologie et de ses standards actuels de prise en charge. Bien que l'impact de ce retard à la prise en charge sur le pronostic n'ait pas été spécifiquement évalué, il est probable qu'un diagnostic et un traitement précoce influent positivement le handicap neurologique de ces patients, qui est parfois majeur.

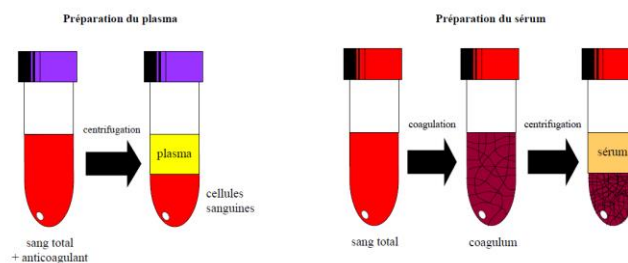


Figure 4 : Techniques d'obtention du plasma et du sérum[24]

Issu de Centre Suisse de contrôle de Qualité, Preynat-Seauve, Kessler, 2010

1.7. Objectifs de l'étude

L'objectif principal de l'étude est d'étudier la valeur des scores fonctionnels, cliniques et électrophysiologiques de la neuropathie liée au syndrome POEMS comme marqueur de suivi de la maladie comparativement au dosage biologique du VEGF utilisé en gold standard.

L'objectif secondaire est de décrire les caractéristiques cliniques, fonctionnelles et électrophysiologiques sur le plan neurologique des patients atteints du syndrome POEMS.



I.8. Critère de jugement

Le critère de jugement principal est la corrélation entre les 3 scores cliniques et fonctionnels neurologiques et l'électroneuromyogramme avec le taux de VEGF sérique et plasmatique chez les patients atteints du syndrome POEMS à l'inclusion et au temps d'évaluation après la prise en charge thérapeutique.



II. Matériels et Méthodes

II.1. Matériel

Il s'agit d'une étude prospective analytique et observationnelle. La population étudiée est la cohorte d'une étude interventionnelle thérapeutique (PHRC national), prospective, de phase 2, en deux groupes parallèles, multicentrique, française qui étudie l'association Lenalidomide-Dexaméthasone (Len-Dex), dans le traitement du syndrome POEMS. L'investigateur-coordonateur de cette étude est le Pr Arnaud JACCARD (Hématologie Clinique, CHU de Limoges). *L'étude est toujours en cours de recrutement.* Les modalités de recrutement ont suivi les contraintes de l'étude interventionnelle.

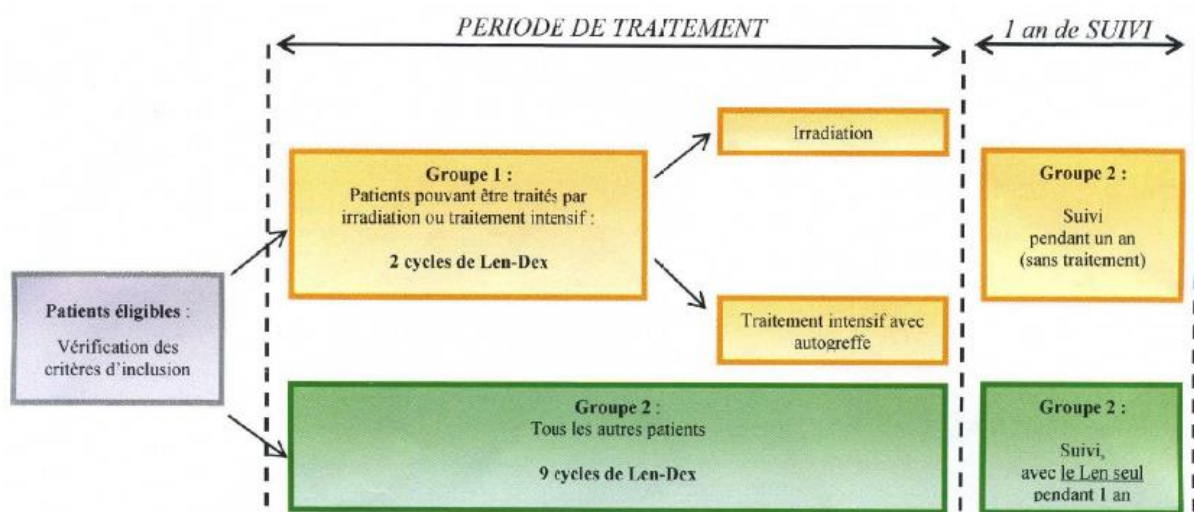


Figure 3 : Protocole PHRC Len-Dex

Les critères d'inclusion sont des patients atteints d'un syndrome POEMS selon les critères de la Mayo Clinic avec l'association de 3 critères majeurs (dont obligatoirement polyneuropathie et hémopathie B monoclonale presque toujours λ) et d'au moins un critère mineur [Annexe 1], les patients ayant un syndrome proche mais ne répondant pas aux critères de la Mayo Clinic (par exemple 3 critères majeurs mais aucun critère mineur). Ils doivent être âgés de plus de 18 ans, affiliés à la sécurité sociale, avoir été correctement informés et ayant signé le consentement éclairé, respectant le programme de prévention de la grossesse, et ne pas avoir de thrombose non contrôlée.

Les critères de non inclusion sont une déficience ne permettant pas une bonne compréhension des impératifs de l'essai, pouvant compromettre le consentement éclairé du patient et/ou l'observance du protocole et la participation suivie à l'essai, un antécédent de cancer autre que POEMS ou autre cancer ou maladie grave évolutive, actifs au moment de l'inclusion, une contre-indication au traitement par Lenalidomide (hypersensibilité, insuffisance hépatique, insuffisance rénale, agranulocytose, leucopénie), un traitement expérimental dans les 28 jours précédant l'inclusion, une anomalie significative et instable de l'électrocardiogramme, une sérologie HIV positive ou hépatite virale active, type A, B ou C, et les patients faisant l'objet d'une mesure de sauvegarde de justice.

II.2. Intervention

Les patients ont été analysés indépendamment de leur groupe thérapeutique et ont été étudiés au temps de « *inclusion* » et au temps « *évaluation* ».

Les patients inclus dans le GROUPE 1 ont reçu 2 cycles de l'association Len-Dex avant autogreffe de cellules souches ou irradiation localisée. Le temps « *évaluation* » correspond alors aux paramètres recueillis à 12 mois après l'autogreffe ou l'irradiation.

Les patients dont l'état clinique ne permettait pas la réalisation d'une autogreffe ou présentant une atteinte multiple ne permettant pas une irradiation localisée, étaient inclus dans le GROUPE 2. Ils ont reçu alors l'association Len-Dex jusqu'à 9 cycles, suivi d'un traitement d'entretien par Lenalidomide seul, 10 mg par jour pendant 1 an en continu en adaptant les doses en fonction de la tolérance hématologique. Le temps « *évaluation* » correspond alors aux paramètres recueillis après le 9^{ème} cycle.

Un cycle de Len-Dex est composé d'un comprimé de Lenalidomide 25 mg par jour per os 21 jours sur 28 (dose adaptée suivant la fonction rénale, 10 mg si clairance entre 30ml/min et 50 ml/min et la tolérance hématologique et clinique), Dexaméthasone 40 mg per os par semaine, 20 mg après 75 ans.

Le lénalidomide ($C_{13}H_{13}N_3O_3$) est un dérivé du thalidomide, qui a été créée en 1954 à partir de l'acide glutamique contre les nausées et les vomissements du premier trimestre de grossesse. Il est ensuite mis à l'écart devant la mise en évidence de la tératogénicité. L'efficacité reconnue de cette classe thérapeutique a permis de poursuivre son utilisation en cas de besoin en urgence d'effet anti-inflammatoire et immunosuppresseur. L'effet immunomodulateur est permis par l'inhibition de novo de la synthèse des IgM en augmentant la stimulation des cellules T, l'expression de p21 (gène suppresseur de tumeur) et en diminuant la synthèse des cytokines pro-inflammatoire (TNF α , IL1 et IL6), l'expression du VEGF et de l'IL6 (antiangiogénique) et la formation et de l'activation des ostéoclastes. Le lénalidomide a montré son efficacité dans la myélodysplasie, le myélome multiple, la leucémie chronique lymphocytaire, l'amylose systémique primaire, les lymphomes non-Hodgkiniens, les tumeurs solides et la maladie de Waldenström, seule ou en association. Les effets secondaires peuvent être la sédation, la constipation ou les diarrhées et la neuropathie mais avec une incidence moins élevée que le thalidomide. Il n'est pas connu pour être tératogène sur les modèles animaux de lapins mais son utilisation reste contre-indiquée pendant la grossesse et chez la femme en âge de procréer [25]. Il a actuellement en France l'indication dans le traitement du myélome multiple non préalablement traité chez les adultes non éligibles à une greffe [26].

L'étude présentée ici n'a pas pour but d'étudier l'efficacité thérapeutique mais l'évolution des paramètres cliniques, biologiques et électriques d'une série de patients présentant un diagnostic de syndrome POEMS au cours de la prise en charge thérapeutique. Les sujets ont donc été étudiés indépendamment du traitement reçu.



II.3. Evaluation

II.3.1. Caractéristiques

Il a été étudié le délai écoulé entre la survenue des premiers signes neurologiques et le diagnostic du syndrome POEMS. Il a été précisé dans l'histoire clinique la cinétique d'apparition des symptômes et le délai entre l'apparition des premiers symptômes et l'établissement du diagnostic. Il a été considéré comme aigu ou subaigu les cas où l'installation des symptômes a été inférieure à 3 mois et comme chroniques les cas où l'installation des symptômes était supérieure à 3 mois. La présence d'un diabète connu au moment du diagnostic a été recherchée.

II.3.2. Clinique

Une appréciation clinique neurologique a été réalisée pour chaque patient au temps *inclusion* et au temps *évaluation*.

Les scores étudiés sont :

- 1) L'**ONLS** (Overall Neuropathy Limitation Scale) qui évalue l'incapacité des membres supérieurs et inférieurs [0 signifiant aucune incapacité, 12 signifiant une incapacité totale], [27] [Annexe 1]
- 2) Le **sous-score sensitif du NIS** (Neurological Impairment Scale) qui évalue le déficit sensitif [Annexe 2] [28]
- 3) Le **test de marche sur 10 mètres** à allure maximale confortable. [29]

La réponse fonctionnelle de chaque sujet sera définie de la façon suivante :

Tableau 2 : Définition de la réponse fonctionnelle selon les scores cliniques				
		ONLS	NIS	Test de marche
Réponse complète	RC	Perte de ≥ 2 points	Perte de ≥ 4 points	Normalisation
Réponse partielle	RP	Perte d'1 point	Perte de 1 à 3 points	Diminution
Non répondeur	NR	Inchangée ou augmentée	Inchangée ou augmentée	Inchangée ou augmentée
Non évaluable	NE	Normal à l'inclusion	Normal à l'inclusion	Normal à l'inclusion
<i>Valeurs normales</i>		<i>0</i>	<i>0</i>	<i>Inférieur à 8,1 s</i>

Ces normes ont été définies arbitrairement sur les modèles d'autres études utilisant ces mêmes scores [Tableau 2]. Le choix des tests cliniques a été adapté à la pathologie étudiée. En effet, l'**ONLS** est désormais universellement utilisé dans l'étude des neuropathies dysimmunes et il a été utilisé dans au moins une étude sur le syndrome POEMS [9]. Le **score NIS** a été réduit au **sous-score sensitif** car le score complet prend en compte par exemple la présence ou non de réflexes ostéo-tendineux qui n'a pas de retentissement fonctionnel pour le patient dans les activités de la vie quotidienne. D'autre part, le recours à ce score ne nécessite pas de matériel spécialisé contrairement au score sensitif INCAT qui demande l'usage d'un compas de Weber et d'une formation des évaluateurs. Le **score de marche sur**

10 mètres est simple et rapide de réalisation et étudie la fonction de déambulation qui est précocement altérée dans cette pathologie dont l'atteinte prédomine le plus souvent aux membres inférieurs.

II.3.3. Biologique

Le taux de VEGF dans le sérum et dans le plasma a été étudié à l'inclusion et au temps évaluation.

La réponse biologique de chaque sujet sera définie de la façon suivante :

Tableau 3 : Définition de la réponse biologique selon le taux de VEGF sérique et plasmatique			
		VEGF sérique	VEGF plasmatique
Réponse complète	RC	Normalisation	Normalisation
Réponse partielle	RP	Diminution > 50%	Diminution > 50%
Non répondeur	NR	Diminution <50% ou augmentée	Diminution <50% ou augmentée
Non évaluable	NE	Normal à l'inclusion	Normal à l'inclusion
Valeurs normales		<500 UI	<100 UI

Ces normes ont été définies par l'équipe de la Mayo Clinic dirigée par Dispenzieri en 2017 [1] [Tableau 3].

II.3.4. Electroneuromyographie

Chaque patient doit bénéficier d'un électroneuromyogramme dans le centre d'inclusion, au temps inclusion et au temps évaluation. Cet examen comprend les études motrices des nerfs médian, ulnaire, sciatique poplité externe (SPE) ou fibulaire et sciatique poplité interne (SPI) ou tibial ainsi que les études sensitives des nerfs médian, radial, ulnaire et sural.

Concernant les nerfs moteurs, un *SUM Score* composé de la somme des amplitudes des potentiels d'action moteur distaux des nerfs médians et cubitiaux pour les membres supérieurs, SPE et SPI pour les membres inférieurs, avec un score total correspondant à deux membres a été étudié afin d'évaluer l'évolution électriques des patients. Du fait de l'atteinte symétrique de cette pathologie, il a été décidé d'analyser le côté droit, sauf en cas d'absence de données bilatérales. La proportion de nerfs moteurs excitables a été étudiée pour ces quatre nerfs.

Concernant les nerfs sensitifs, il a été analysé l'excitabilité des nerfs médian, radial, ulnaire, SPE et SPI.

Il a été considéré comme non excitable un nerf dont le potentiel d'action distal avait une amplitude inférieure ou égale à 1 mA.

II.4. Méthode statistique utilisée pour l'analyse de la base de données

Les résultats des variables quantitatives sont présentés sous la forme moyenne \pm écart-type, minimum, maximum et médiane, ceux des variables qualitatives sont exprimés en fréquences et pourcentages.

La vérification des normalités des distributions des variables quantitatives a été réalisée par la méthode de Shapiro-Wilk. A part l'âge des patients, les autres variables délais et scores ne sont pas réparties selon une distribution Normale. Les distributions des variables quantitatives entre les deux groupes inclusion versus évaluation ont donc été comparées par des tests non paramétriques de Mann et Whitney pour séries non appariées. Pour l'âge le test *t* de Student a été utilisé. De la même façon des tests non paramétriques de Spearman ont été réalisés pour rechercher d'éventuelles corrélations entre différentes variables quantitatives « taux VEGF plasma ou sérum » versus « scores fonctionnels inclusion ou évaluation ».

L'étude de la concordance entre réponses « VEGF » et « ONLS, NIS, test de marche » a été réalisée par des tests de concordance de Kappa. Les résultats de ces tests sont donnés sous forme d'un indice variant de 0 (concordance nulle) à 1 (concordance parfaite) gradué selon le tableau suivant.

Tableau 4 : Degré d'accord et valeurs Kappa	
Kappa	Accord
<i><0</i>	<i>Désaccord</i>
<i>0.0-0.20</i>	<i>Accord très faible</i>
<i>0.21-0.40</i>	<i>Accord faible</i>
<i>0.41-0.60</i>	<i>Accord modéré</i>
<i>0.61-0.80</i>	<i>Accord fort</i>
<i>0.81-1.00</i>	<i>Accord presque parfait</i>

Le seuil de significativité choisi pour l'ensemble des analyses statistiques est de 0,05.

Le logiciel utilisé est SAS 9.1.3 (SAS Institute, Cary, USA).



III. Résultats

III.1. Population d'étude

Cinquante patients ont été étudiés, dont 56% d'hommes, inclus dans 19 centres. L'âge médian était de 59,5 ans. Seuls 10 patients étaient diabétiques à l'inclusion. L'installation des symptômes a été rapide, c'est-à-dire inférieure à 3 mois, pour 6 patients. Deux patients ont fait l'objet d'une suspicion de syndrome de Guillain-Barré lors de la prise en charge initiale devant une apparition brutale de la neuropathie, tandis que 4 patients ont été traités initialement comme des polyradiculonévrites démyélinisantes inflammatoires chroniques. Le délai écoulé entre l'apparition des premiers symptômes était de 7,5 mois pour la médiane, 11 mois pour la moyenne et des mini-max de 0 à 52 mois. [Tableau 5 et 6] [Figure 4 et 5]

Tableau 5 : Descriptif de la population d'étude

	TOTAL	Homme	Femme	min-max	Médiane
Effectif	50	28	22		
Age moyen	58	58	59	[32-79]	59,5
Diabétique	10	6 n=28	4 n=20		
Délai diagnostique	11 mois	12 mois	9 mois	[0-52]	7,5
Evolution < 3mois	6 n=38	2 n=24	4 n=14		

Tableau 6 : Centres d'inclusion et effectif

Limoges	9	Saint-Antoine	2
Toulouse	5	Mondor	1
Nantes	1	Necker	3
Angers	2	La Pitié	2
Rennes	1	Saint-Louis	9
Tours	1	Clermont-Ferrand	1
La Roche sur Yon	1	Lyon	5
Montpellier	2	Dijon	1
Avignon	2	Grenoble	1
Besançon	1		



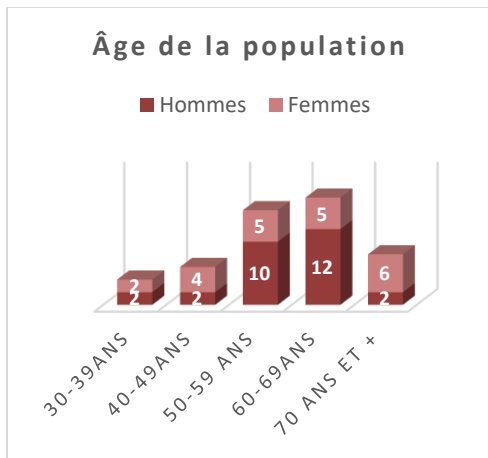


Figure 4 : Diagramme de répartition des tranches d'âge de la population d'étude

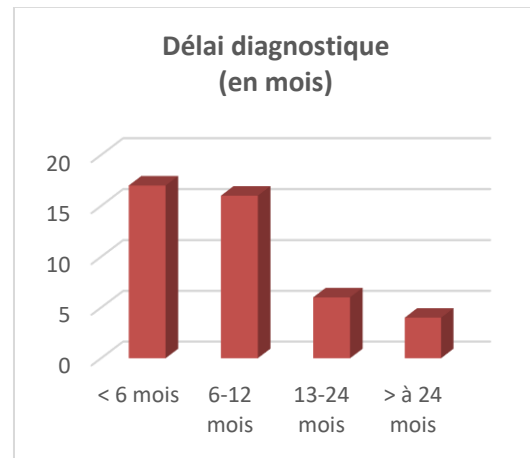


Figure 5 : Diagramme de répartition des délais diagnostiques en mois

La répartition des sujets en fonction des groupes et l'évolution de la population d'étude sont présentées dans le tableau 7.

Tableau 7 : Flow chart de la population d'étude					
Inclus			51		
Exclu			1	Car diagnostic non confirmé	
Etudiés			50		
Groupe 1	31			Groupe 2	19
	Irradiation	Allogreffe	Indéterminé au moment du recueil		
	9	19	4		
	♂7 ♀3	♂11 ♀7	♂1 ♀3		
	<u>dont 3 sorties d'étude</u>			<u>dont 6 sorties d'études</u>	
	<ul style="list-style-type: none"> - 1 rechute (irradiation) - 2 perdus de vue (1 irradiation, 1 allogreffe) 			<ul style="list-style-type: none"> - 2 rechutes - 3 toxicité (thrombopénie sur double prise, thrombose, cytopénie) - 1 décès (AVC ischémique et hémorragique) 	

III.2. Caractéristiques de la population

La présentation clinique initiale des patients était un tableau sensitif pur pour 38,5% des sujets étudiés, 7,7% présentaient une atteinte motrice pure et 53,8% une atteinte sensitivo-motrice. La moitié des patients se plaignaient de douleurs au moment du diagnostic. La topographie

de l'atteinte clinique est restreinte aux membres inférieurs pour 60% des cas, tandis qu'une atteinte des 4 membres est retrouvée dans 36,8% des cas. La clinique initiale des patients est rapportée dans le tableau 8.

Tableau 8 : Clinique initiale des patients										
		TOTAL			Homme			Femme		
EFFECTIF		50			28			22		
Type d'atteinte										
	Sensitive pure	15	n=39	38,5%	8	n=24	33,3%	7	n=15	46,7%
	Motrice pure	3	n=39	7,7%	1	n=24	4,2%	2	n=15	13,3%
	Sensitivo-motrice	21	n=39	53,8%	15	n=24	62,5%	6	n=15	40,0%
Douleurs initiales		20	n=40	50,0%	9	n=22	40,9%	11	n=18	61,1%
Topographie										
	Membres inférieurs seuls	23	n=38	60,5%	14	n=23	60,9%	9	n=18	50,0%
	4 membres	14	n=38	36,8%	8	n=23	34,8%	6	n=18	33,3%

L'évaluation clinique fonctionnelle au moment de l'inclusion retrouve un ONLS médian de 3 (1,0 aux membres supérieurs et 2,0 aux membres inférieurs). Le sous-score sensitif NIS est de 8,0 de médiane. Le test de marche des 10 mètres à allure maximale confortable est de 15,2 s de médiane et 16,43 s de moyenne, pour une normale à 8,1 s chez le sujet normal [29].

L'évaluation électrophysiologique des patients au temps inclusion retrouve un SumScore faible aux membres inférieurs avec une somme des amplitudes motrices des SPE et SPI médian quasi nulle (0,1 mV) pour les 24 sujets étudiés tandis qu'aux membres supérieurs le SumScore s'élevait à 14mV pour le médian et le cubital des 18 sujets étudiés.

Les scores fonctionnels, cliniques et électriques au temps inclusion sont rapportés dans le tableau 9.

Tableau 9 : Scores fonctionnels clinique et électrophysiologique au temps d'inclusion							
		Moyenne	Dév. Std	n	Min	Max	Médiane
ONLS	Membres supérieurs	1,22	1,22	50	0,0	4,0	1,0
	Membres inférieurs	2,62	1,48	50	0,0	7,0	2,0
NIS		8,58	5,99	45	0,0	30,0	8,0
Test de marche		16,43	8,36	28	7,0	36,0	15,2
SUM score	Membres supérieurs	12,62	5,10	24	0,0	20,2	14,0
	Membres inférieurs	1,43	2,92	18	0,0	11,8	0,1
	4 Membres	13,68	7,45	18	0,5	31,6	14,2

Le délai diagnostique retrouve une association statistiquement significative entre le taux de VEGF à l'inclusion, particulièrement pour le taux sérique ($p=0.0119$). Plus le VEGF sérique est

élevé et plus le délai diagnostique est court. Ces résultats sont rapportés dans le tableau 10 et illustré dans les figures 6 et 7.

Tableau 10 : Test de corrélation du délai diagnostique avec les scores fonctionnels, le score électrique et les taux de VEGF à l'inclusion et au moment de l'évaluation.

		Délai diagnostique (en mois) A L'INCLUSION
ONLS	Membres supérieurs	p=0.7928
	Membres inférieurs	p=0.2489
	4 Membres	p=0.9320
Test de marche		p=0.7685
SumScore	Membres supérieurs	p=0.9176
	Membres inférieurs	p=0.738
	4 Membres	p=0.9287
VEGF	Sérum	p=0.0119
	Plasma	p=0.0524

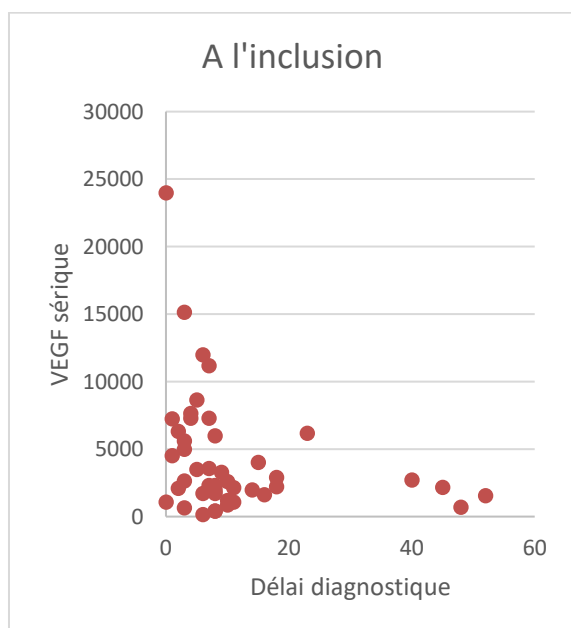


Figure 6 : Diagramme de points représentant le délai diagnostique selon le taux de VEGF sérique à l'inclusion

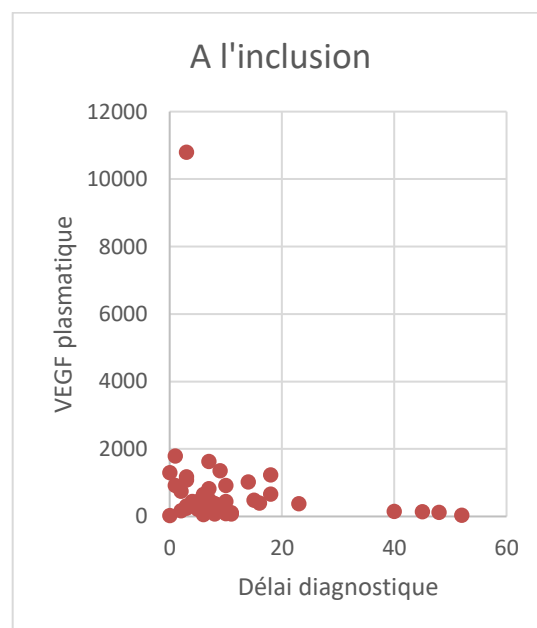


Figure 7 : Diagramme de points représentant le délai diagnostique selon le taux de VEGF plasmatique à l'inclusion



III.3. Le VEGF et la réponse fonctionnelle

Au temps inclusion, le taux de VEGF, sérique ou plasmatique, n'est pas statistiquement associé aux scores fonctionnels cliniques. Il n'est pas non plus associé au Sumscore électrophysiologique.

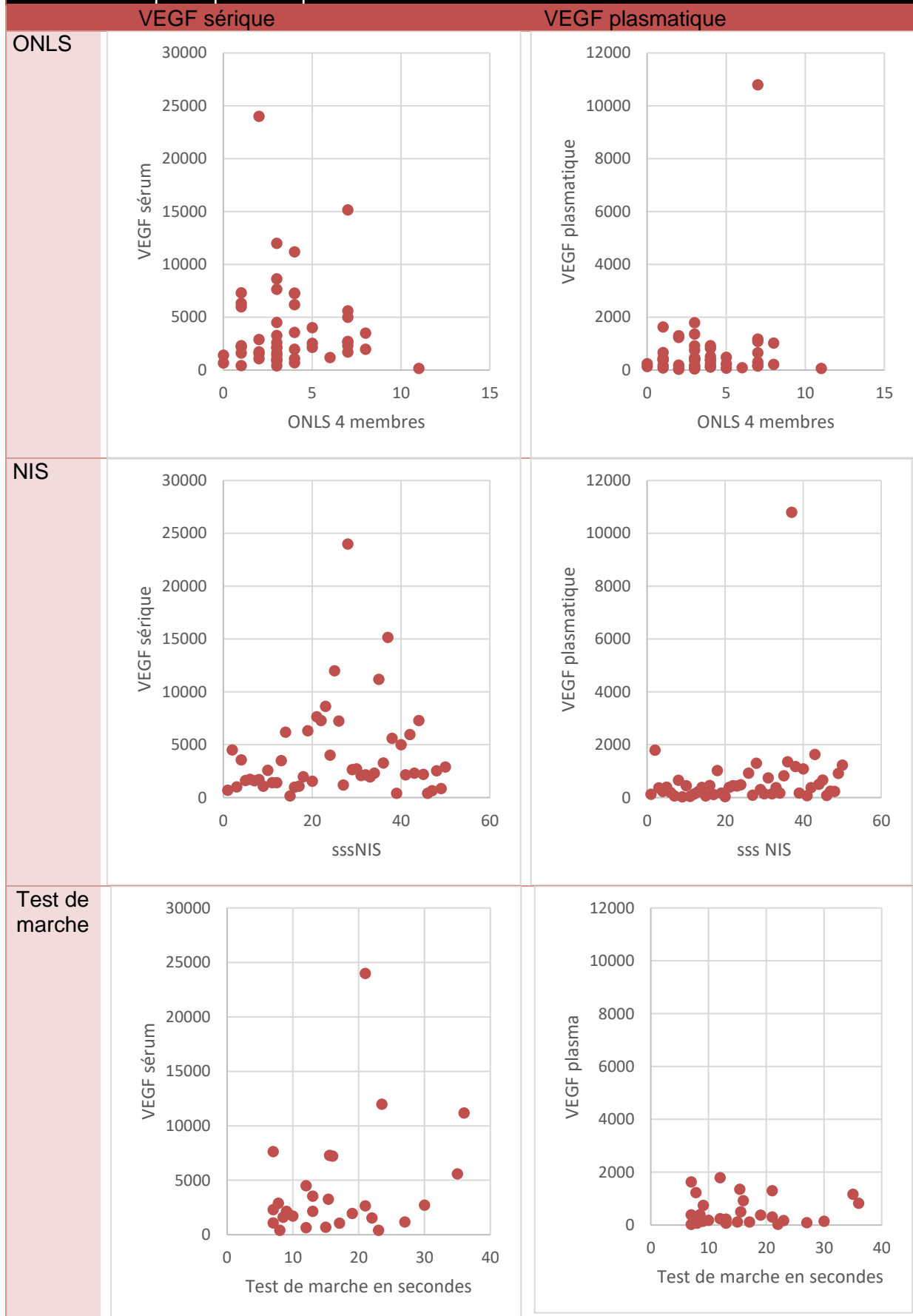
Au temps évaluation, il n'existe pas d'association statistiquement significative entre les scores fonctionnels cliniques et le taux de VEGF à l'inclusion. Il existe néanmoins une tendance à la significativité entre le SumScore aux 4 membres au temps évaluation et le taux de VEGF sérique à l'inclusion ($p=0,0833$).

La variation des scores cliniques en fonction de la variation du taux de VEGF retrouve une tendance à une association significative selon laquelle plus le taux de VEGF sérique à l'inclusion est élevé et plus la variation du score ONLS aux 4 membres entre le temps inclusion et le temps évaluation est grande. ($p=0,0760$).

Ces résultats sont représentés sur la figure 8.



Figure 8 : Diagramme de points représentant les scores cliniques, fonctionnels selon le taux de VEGF sérique et plasmatique à l'inclusion



Il n'existe pas de corrélation entre le taux de VEGF plasmatique ou sérique à l'inclusion avec les scores fonctionnels, cliniques et électriques au temps inclusion, évaluation ou selon la variation de ses scores. Ces résultats sont rapportés dans le tableau 11.

Tableau 11 : Test de corrélation du taux de VEGF à l'inclusion avec les scores fonctionnels et le score électrique à l'inclusion et au moment de l'évaluation.					
		Taux de VEGF à l'inclusion			
		Plasma		Sérum	
A L'INCLUSION					
ONLS	Membres supérieurs	p=0.7977	n=49	p=0.5556	n=50
	4 Membres	p=0.8083	n=49	p=0.4205	n=50
NIS		p=0.5431	n=45	p=0.8728	n=45
Test de marche		p=0.8602	n=28	p=0.2638	n=28
Sum Score	Membres supérieurs	p=0.2065	n=24	p=0.6419	n=24
	Membres inférieurs			p=0.7016	n=18
	4 Membres	p=0.5110	n=18		
AU TEMPS EVALUATION					
ONLS	Membres supérieurs	p=0.6345	n=30	p=0.8090	n=30
	4 Membres	p=0.9265	n=31	p=0.8086	n=31
NIS		p=0.5010	n=31	p=0.4375	n=31
Test de marche		p=0.1948	n=21	p=0.4758	n=21
Sum Score	Membres supérieurs	p=0.6547	n=17	p=0.5653	n=17
	Membres inférieurs	p=0.4795	n=11	p=0.4795	n=11
	4 Membres	p=0.7290	n=12	p=0.0833	n=12
VARIATION DES SCORES FONCTIONNELS A L'EVALUATION					
ONLS 4 membres		p=0.2881		p=0.0760	
NIS		p=0.9295		p=0.8094	

Il n'existe pas d'association statistiquement significative entre le taux de VEGF et les scores fonctionnels et électroneurographiques au temps évaluation. Ces résultats sont rapportés dans le tableau 12.

Tableau 12 : Test de corrélation entre le taux de VEGF au temps évaluation avec les scores fonctionnels et le score électrique au temps évaluation.					
		VEGF EVALUATION			
		Plasma		Sérum	
ONLS	Membres supérieurs	p=0.7412	n=30	p=0.3943	n=30
	Membres inférieurs	p=0.8597	n=31	p=0.4040	n=31
	4 Membres	p=0.9336	n=31	p=0.7828	n=31
NIS		p=0.5084	n=31	p=0.5438	n=31
Test de marche		p=0.5055	n=21	p=0.7493	n=21
Sum Score	Membres supérieurs	p=0.4376	n=17	p=0.5997	n=17
	Membres inférieurs	p=0.8263	n=11	p=0.1099	n=11
	4 Membres	p= 0.3535	n=12	p=0.4866	n=12

Au cours du suivi, nous ne retrouvons pas de corrélation significative entre la variation des taux de VEGF, sérique comme plasmatique et la variation des 3 scores cliniques étudiés, ONLS, NIS et test de marche ($p \gg 0.05$). Ces données ne montrent pas de corrélation statistiquement significative entre la variation des taux de VEGF, sérique comme plasmatique, et la variation des SumScores, membres supérieurs, membres inférieurs et 4 membres ($p \gg 0.05$). Ces résultats sont rapportés dans le tableau 13.

Tableau 13 : Test de corrélation entre la variation du taux de VEGF au temps évaluation avec la variation des scores fonctionnels et du score électrique au temps évaluation.

		Variation VEGF	
		Plasma	Sérum
Variation ONLS		p=0.6775	p=0.1316
Variation NIS		p=0.6283	p=0.8359
Variation Test de marche		p=0.5205	p=0.2782
Variation SumScore	Membres supérieurs	p=0.3131	p=0.1590
	Membres inférieurs	p=0.4357	p=0.6967
	4 Membres	p=0.4497	p=0.5708

La concordance entre la réponse biologique et fonctionnelle retrouvée dans cette étude est assez faible. La meilleure concordance retrouvée est celle entre la réponse fonctionnelle vue par l'amélioration du score ONLS en fonction de la réponse biologique sur le VEGF sérique comme le montre le tableau 14.

Tableau 14 : Test de concordance entre le statut biologique et le statut clinique au temps évaluation.

	Statut VEGF			
	Plasma		Sérum	
	NE-NR-RC-RP	RC-RP	NE-NR-RC-RP	RC-RP
Statut ONLS	$\kappa = -0.118$ dont 7/30 concordants	$\kappa = -0.063$ dont 7/12 concordants	$\kappa = -0.176$ dont 10/14 concordants	$\kappa = -0.176$ dont 10/14 concordants
Statut NIS	$\kappa = -0.130$ dont 8/28 concordants	$\kappa = -0.024$ dont 8/14 concordants	$\kappa = -0.077$ dont 9/16 concordants	$\kappa = -0.077$ dont 9/16 concordants
Statut Test de marche	$\kappa = -0.167$ dont 4/8 concordant	$\kappa = 0$ dont 4/5 concordants	$\kappa = 0$ dont 3/5 concordants	$\kappa = 0$ dont 3/5 concordant

NE : non évaluable, NR : non répondeur, RC : réponse complète, RP ; réponse partielle
 κ : test de concordance Kappa



La réponse biologique est obtenue complètement ou partiellement chez 74,9% et 81% des sujets respectivement pour le taux plasmatique et sérique.

La réponse clinique est obtenue complètement ou partiellement chez 67,8%, 76,9% et 28,6% des sujets respectivement pour le score ONLS, NIS et test de marche.

Ces résultats sont exprimés dans le tableau 15 et la figure 8.

		NE		NR		RC		RP	
VEGF	Plasma	6	16,7%	3	8,3%	23	63,8%	4	11,1%
	Sérum	1	2,7%	6	16,2%	21	56,7%	9	24,3%
ONLS		0	0%	9	32,1%	13	46,4%	6	21,4%
NIS		0	0%	7	24,1%	13	44,8%	9	32,1%
Test de marche		0	0%	3	27,2%	4	14,3%	4	14,3%

NE : non évaluable, NR : non répondeur, RC : réponse complète, RP ; réponse partielle

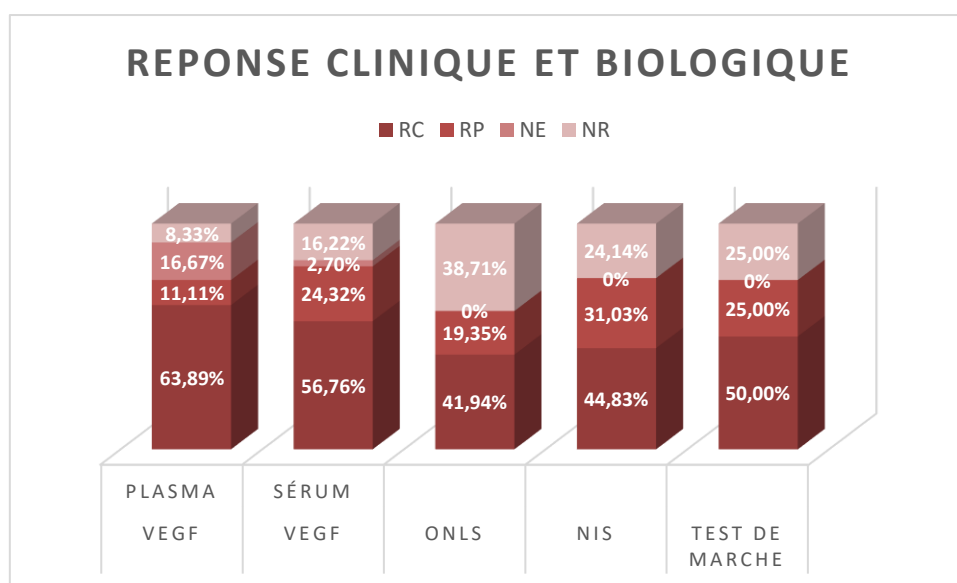


Figure 9 : Diagramme de réponse clinique et biologique

III.4. L'EMG et la réponse fonctionnelle

Il existe d'abord une association statistiquement significative du score ONLS aux 4 membres à l'inclusion à la fois avec le SumScore des membres supérieurs ($p=0.0442$) et le SumScore des membres inférieurs ($p=0.0283$).

Il existe aussi une association statistiquement significative du test de marche de 10 mètres à l'inclusion à la fois avec le SumScore des membres supérieurs ($p=0.0272$) et le SumScore des 4 membres ($p=0.0112$).

Plus la valeur du SumScore est haute, meilleurs sont respectivement le test de marche et le score ONLS.

Ces résultats sont rapportés dans le tableau 16.

Tableau 16 : Test de corrélation du score électrique à l'inclusion avec les scores fonctionnels à l'inclusion et au moment de l'évaluation.

		SumScore à l'inclusion					
		Membres supérieurs		Membres inférieurs		4 membres	
A L'INCLUSION							
ONLS	Membres supérieurs	p=0.0995	n=18	p=0.1652	n=18	p=0.3748	n=18
	Membres inférieurs	p=0.0611	n=18	p=0.1459	n=18	p=0.1101	n=18
	4 Membres	p=0.0442	n=18	p=0.0283	n=18	p=0.1470	n=18
NIS		p=0.1130	n=18	p=0.2881	n=18	p=0.2384	n=18
Test de marche		p=0.0272	n=18	p=0.2093	n=18	p=0.0112	n=18
A L'EVALUATION							
ONLS	Membres supérieurs	p=0.5637	n=12	p=0.9999	n=18	p=0.9999	n=12
	Membres inférieurs	p=0.2591	n=12	p=0.9999	n=18	p=0.2768	n=12
	4 Membres	p=0.3558	n=12	p=0.9999	n=18	p=0.4322	n=12
NIS		p=0.4726	n=12	p=0.3173	n=18	p=0.7833	n=12
Test de marche		<i>Données insuffisantes</i>				p=0.2031	n=12

Ces associations ne sont pas retrouvées au temps évaluation ni l'étude des variations respectives de ces paramètres entre le temps d'inclusion et d'évaluation. [Tableau 17]

Tableau 17 : Test de corrélation de la variation du score électrique au temps évaluation aux variations des scores fonctionnels et aux variations des taux de VEGF au temps de l'évaluation.

		Variation du SumScore au temps évaluation		
		Membres supérieurs	Membres inférieurs	4 membres
ONLS 4 membres		p=0.0817	p=0.4454	p=0.9648
NIS		p=0.4706	p=0.3795	p=0.9648
Test de marche		p=0.2031	p=0.4918	p=0.2554
VEGF	Plasma	p=0.3131	p=0.4357	p=0.4497
	Sérum	p=0.1590	p=0.6967	p=0.5708

Dans notre étude, nous avons retrouvé, pour la stimulation motrice comme sensitive, plus de nerfs inexcitables aux membres inférieurs. Aux membres inférieurs, il existe en fréquence plus de nerfs inexcitables sur la stimulation motrice. Alors qu'aux membres supérieurs, cette fréquence est plus importante en stimulation sensitive.

Les ordres de grandeur de ces fréquences, pour un même groupe de nerfs (membre supérieurs/inférieurs, sensitif/motrice) semblent comparables. Il n'y pas d'atteinte spécifique d'un nerf par rapport aux autres, sur un même membre et un même type.

Ces résultats sont rapportés dans le tableau 18.

Tableau 18 : Fréquence des nerfs étudiés inexcitables à l'électromyogramme

		Nombre de nerfs inexcitables	Nombre de nerfs étudiés	%
Moteur				37,9 %
Membre supérieur	Médian	2	39	5,13 %
	Ulnaire	1	38	2,63 %
Membre inférieur	SPE	28	33	84,85 %
	SPI	21	27	77,78 %
Sensitif				30,5 %
Membre supérieur	Médian	5	35	14,29 %
	Radial	5	28	17,86 %
	Ulnaire	6	30	20,00 %
Membre inférieur	SPI	20	35	57,14 %
	SPE	7	13	53,85 %

Il sera considéré comme inexcitable un nerf dont le potentiel d'action moteur est inférieur ou égal à 1mA.



IV. Discussion

IV.1. Résultats obtenus

Cette étude décrit une population de patients présentant un syndrome POEMS et inclus dans un PHRC national, dont les inclusions ne sont pas terminées à ce jour. Nous avons analysé le profil de réponse biologique considéré comme la référence pour le suivi thérapeutique comparativement à la réponse fonctionnelle et clinique qui intéresse le plus les patients atteints de la pathologie car plus représentatifs de leur autonomie dans les activités de la vie quotidienne, ainsi qu'à la réponse électrique.

Dans cette étude, nous n'avons pas mis en évidence de corrélation franche entre la variation de scores clinico-fonctionnels et la variation des taux de VEGF entre les 2 temps d'observation pré et post-thérapeutique. Néanmoins, la majorité des patients présentait au temps évaluation une réponse partielle ou totale d'un point de vue biologique et clinique.

Nous avons mis en évidence une corrélation entre le score ONLS et le test de marche respectivement au SumScore membres supérieurs et membres inférieurs et au SumScore membres supérieurs et 4 membres. Le taux brut de VEGF à l'inclusion ne semble pas influencer les scores fonctionnels et électriques à l'inclusion, au temps évaluation ou encore leur variation entre ces 2 temps d'observation. La concordance entre les statuts de répondeur partiel/complète/non répondeur au niveau biologique et fonctionnel est très faible à 1 an de suivi.

Le délai diagnostique est associé au taux de VEGF sérique et plasmatique à l'inclusion.

IV.2. Réponse à la question posée

IV.2.1. La population d'étude

Notre population d'étude est assez comparable aux autres études avec une prédominance masculine et un début de la maladie vers l'âge de 58 ans, ce qui permet de légitimer le rapprochement des différents résultats. Les symptômes initiaux sont principalement une atteinte sensitivo-motrice des membres inférieurs. L'atteinte sensitive pure ou motrice pure cliniquement n'est pas rare et peut constituer une difficulté diagnostique supplémentaire au temps précoce de la prise en charge. Des douleurs sont rapportées chez un sujet sur 2, ce qui ne semble pas être un argument diagnostique très utile bien que cette caractéristique ait déjà été décrite comme plus fréquente chez les patients présentant un syndrome POEMS en comparaison avec les PIDC[3] par l'équipe de Nasu et al. Le test de marche est allongé à plus de 15,2 secondes chez plus de la moitié des patients ce qui reflète bien un handicap locomoteur important avec altération de la déambulation dont l'origine est principalement le déficit des membres inférieurs. Le score ONLS moyen à l'inclusion aux membres supérieurs était à 1,22 ce qui correspond à des signes mineurs n'altérant pas les activités étudiées, et 2,62 aux membres inférieurs, traduisant la nécessité d'une aide unilatérale pour marcher 10 mètres. Le score NIS moyen était de 8,58 à l'inclusion.

IV.2.2. Le taux de VEGF

Il n'a pas été retrouvé dans notre étude d'association statistiquement significative entre le taux de VEGF initial et la gravité fonctionnelle, à l'inclusion comme au temps évaluation, ce qui est concordant avec la littérature comme l'équipe de Karam et al. [19]. La variation du taux de VEGF au cours de la prise en charge thérapeutique ne suit pas l'évolution des scores fonctionnels et cliniques. Ces informations doivent être pondérées en raison du faible nombre de données de patients au temps évaluation comparativement à l'inclusion. Ces résultats nous

laissent penser que le taux de VEGF n'est pas prédictif du handicap fonctionnel. Ils laissent aussi supposer par voie de conséquence qu'une réponse biologique qui témoigne d'un contrôle de l'activité de la maladie n'est pas nécessairement associée à une réponse fonctionnelle proportionnelle, en tous cas sur la période d'étude d'un an. Néanmoins, la rapidité d'installation d'un taux élevé de VEGF est une information pré-diagnostique dont nous ne disposons pas. Notre intuition de praticien nous laisse penser qu'elle pourrait avoir un impact clinique à la fois au diagnostic et sur l'évolution au cours du traitement. L'équipe de Scarleto et al. [30] rapporte que le taux de VEGF inférieur à 1500pg/mL avant traitement était associé à une meilleure réponse thérapeutique, il n'est pas étudié sa corrélation avec l'atteinte fonctionnelle. Dans la présente étude, nous n'avons pas démontré ici qu'un taux bas initial de VEGF était prédictif d'un meilleur pronostic fonctionnel mais associé à un délai diagnostique plus long.

L'étude de la concordance des statuts de réponse biologique et clinique est assez décevante dans cette étude, alors qu'une large majorité des sujets bénéficie d'une réponse clinique et biologique partielle ou complète. Cette mauvaise corrélation des réponses cliniques et biologiques peut être expliquée par le faible nombre de patients chez qui nous disposons des données fonctionnelles aux 2 temps d'observation et à la définition des critères de réponse clinique. Ces critères ont été choisis de façon arbitraire et demanderaient éventuellement à être précisés. Nous pouvons envisager de plus d'affiner l'étude en considérant qu'une réponse clinique peut être un critère composite de la présence d'une amélioration sur le score ONLS ou sur le test de marche. Ils représentent en effet tous deux un gain de fonctionnalité pour le patient. De plus, le temps d'analyse de la réponse clinique est relativement court à l'échelle d'une perte axonale initiale souvent massive dans les territoires distaux. Il est envisageable qu'il y ait un simple décalage dans le temps de la réponse clinique, ce qui nécessiterait une analyse à 2 ans. En effet, lorsque l'agression nerveuse, liée en partie aux effets du VEGF, est durable et prolongée, la dégénérescence axonale peut être très importante et sa régénération lente. Des études estiment nécessaire une durée de 24 mois pour la régénération complète d'un nerf ayant subi une atteinte dysimmunitaire aigue ponctuelle comme dans le syndrome de Guillain-Barré. On ne peut donc pas raisonnablement attendre une normalisation des scores fonctionnels, et a fortiori à 1 an de la prise en charge.

Nous avons mis en évidence que le délai entre les premiers symptômes neurologiques et l'établissement du diagnostic était significativement associé au taux de VEGF initial. Le délai entre le début des symptômes et la prise en charge thérapeutique effective peut être long et devrait raisonnablement être pris en compte. Une analyse complémentaire de l'impact de ce délai diagnostique sera réalisée ultérieurement. Des équipes parisiennes suggèrent la mise en place d'une corticothérapie précoce pour préserver le nerf avant la réalisation d'un traitement ciblé [31]. D'autre part, certains auteurs, comme Straume et al., suggèrent que la chute rapide du taux de VEGF après une sur-expression prolongée peut être délétère au nerf, en aggravant les lésions endothéliales [20]. L'impact de cette décroissance rapide pourrait être observé ultérieurement chez nos patients. De plus, le fait d'avoir subi des traitements invasifs ou une chimiothérapie antérieurement à l'étude doit certainement altérer les scores fonctionnels à l'inclusion et les capacités du nerf. Enfin, la prise en charge rééducative en centre spécialisé adapté au décours du traitement peut participer à l'amélioration clinique et fonctionnelle. Une étude avec un temps d'observation plus important devra prendre en compte ce critère.

Nous avons étudié le temps de marche, qui est une donnée objectivable scientifiquement et pourtant rarement retrouvée dans les études sur les neuropathies dysimmunitaires. Il s'agit d'un test facile de réalisation, reproductible et non opérateur dépendant. En revanche, l'usage d'aide technique et la possibilité d'autonomisation de la marche ne sont pas pris en compte si le temps de marche reste inchangé. Cela a néanmoins un impact significatif sur la capacité du patient à accomplir les activités de la vie quotidiennes, donc sur son incapacité réelle, de même que sur sa qualité de vie. Pour de nombreux patients, le temps de marche s'est amélioré de façon significative sous traitement. Il nous semble que ce test simple devrait être utilisé en routine dans le syndrome POEMS, comme dans les autres neuropathies dysimmunitaires, car

il semble sensible au changement. L'utilisation d'autres échelles d'autonomie telle que le Rankin ou l'index de Barthel prennent en compte l'autonomie.

Dans cette étude, les taux de VEGF plasmatique et sérique ont été étudiés conjointement. Pour le taux de VEGF qui fait partie des critères diagnostiques du syndrome POEMS, la littérature n'est pas unanime pour savoir si la forme plasmatique ou sérique est à utiliser comme indicateur de l'activité de la maladie. Alors que la forme plasmatique est moins impactée par le taux de plaquettes, la forme sérique reflète la concentration de VEGF contenue dans les plaquettes car libéré après l'agrégation [32]. De cette façon, l'étude du taux sérique semble plus proche de la réalité biologique *in vivo*. Notre étude ne permet pas de distinguer un intérêt d'un dosage par rapport à l'autre. Il existe néanmoins plus de sujets considérés en rémission complète dans le dosage plasmatique.

IV.2.3. L'étude électroneurophysiologique

Notre étude met en évidence une association statistiquement significative de la somme des amplitudes des potentiels moteurs des nerfs médian et ulnaire (SumScore des membres supérieurs) à la fois avec le score fonctionnel ONLS aux 4 membres mais aussi avec le test de marche à l'inclusion. Cette réponse n'est pas surprenante car, bien que l'atteinte clinique prédomine le plus souvent aux membres inférieurs, les nerfs SPE et SPI sont très fréquemment inexcitables. Cette fréquence très élevée de nerfs inexcitables aux membres inférieurs est attendue et concorde avec les résultats de la littérature [33]. Elle s'explique par la prédominance de l'atteinte clinique aux membres inférieurs où la dégénérescence axonale peut être avancée. De plus, l'atteinte axonale distale, mesurée par le PGAM de muscles très distaux, varie très peu au cours du temps chez les patients, ce qui reflète une difficulté de réinnervation des fibres nerveuses motrices les plus longues. Ceci rend difficile l'interprétation des SumScores des membres inférieurs et leur corrélation avec le taux de VEGF et les scores fonctionnels cliniques. Il est légitime de poser l'hypothèse qu'une étude électroneurographique des nerfs des membres inférieurs en situation plus proximale avec, par exemple, un recueil sur le muscle tibial (jambier) antérieur standardisé pourrait être intéressante. L'intérêt clinique du choix de ce muscle est d'autant plus pertinent que c'est le muscle impliqué dans le steppage. Ceci n'aurait été possible qu'avec un protocole standardisé pré-établi à la réalisation de cette étude.

Nos résultats sont discordants avec ceux de Mitsuma et al.[22] qui retrouvent qu'un taux de VEGF sérique élevé est associé à une amplitude motrice du médian avant traitement plus basse. Ils ne retrouvent en revanche pas de différence significative sur les amplitudes motrices avant et après traitement à 3 mois.

L'absence de corrélation des scores cliniques et fonctionnels avec l'étude électroneurophysiologique au temps d'évaluation est aisément expliquée par le très faible nombre de données électriques exploitables au temps post-thérapeutique.

L'étude électroneurophysiologique montre que le pourcentage de nerfs inexcitables est le plus important aux membres inférieurs et sur la stimulation motrice. L'atteinte prédominante électrique des membres inférieurs est concordante avec la clinique. Il est cependant surprenant de constater que la prédominance de l'atteinte aux membres inférieurs est plus marquée sur le versant moteur que sensitif d'un point de vue électrique. Les nerfs moteurs des membres supérieurs sont en effet les plus préservés dans notre étude. L'atteinte sensitive semble plus homogène sur les 4 membres.

IV.3. Limites de l'étude

Cette étude présente des limites. *D'abord*, il s'agit d'un recueil réalisé parallèlement à une étude prospective dont les données d'ordre neurologiques sont incomplètes à ce stade et

encore en cours de recueil. L'évaluation de la douleur n'a pas fait objet d'une recherche systématique avec analyse de sa topographie, son intensité, son retentissement et des traitements antalgiques utilisés. L'étude électrophysiologique était laissée au choix de l'opérateur, un protocole préalablement établi aurait permis une meilleure homogénéisation et interprétation des données. *Ensuite*, nous avons fait le choix d'étudier les sujets inclus indépendamment du traitement reçu (chimiothérapie seule ou associée à un traitement invasif), sans tenir compte des antécédents du patient et de l'historique thérapeutique. L'atteinte histologique et le caractère réversible des lésions nerveuses ont pu être différentes selon l'ancienneté de la souffrance nerveuse. *Enfin*, il a été choisi comme référence le taux de VEGF qui est le marqueur de suivi le plus utilisé actuellement, alors que nous savons que d'autres molécules pro-inflammatoires ont un rôle majeur dans la physiopathologie.



V. Conclusion

Dans notre étude, nous ne mettons pas en évidence de corrélation entre la réponse biologique et clinique. Une durée d'observation plus longue avec un effectif de patients plus important permettrait très certainement de souligner cette association. Nous avons démontré l'existence d'une corrélation entre les scores clinico-fonctionnels et l'étude électroneurographique. Le délai diagnostique est lié au taux de VEGF initial. Cette étude devra être complétée avec l'intégralité des données de la série de patients étudiés. Le délai entre le diagnostic et la prise en charge active sera étudiée car nous avons le sentiment clinique qu'une perte axonale rapide et précoce est présente dans le syndrome POEMS. La précocité du diagnostic mais aussi de la prise en charge thérapeutique active par rapport à l'apparition des premiers symptômes cliniques joue très certainement un rôle significatif sur le pronostic neurologique fonctionnel à terme.



Références bibliographiques

- [1] A. Dispenzieri, « POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management », *Am. J. Hematol.*, vol. 92, n° 8, p. 814- 829, août 2017.
- [2] A. Dispenzieri, « POEMS syndrome: Update on diagnosis, risk-stratification, and management », *Am. J. Hematol.*, vol. 90, n° 10, p. 951- 962, oct. 2015.
- [3] S. Nasu *et al.*, « Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, vol. 83, n° 5, p. 476- 479, mai 2012.
- [4] M. L. Mauermann *et al.*, « Uniform demyelination and more severe axonal loss distinguish POEMS syndrome from CIDP », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, vol. 83, n° 5, p. 480- 486, mai 2012.
- [5] E. A. Piccione, J. Engelstad, P. J. Dyck, M. L. Mauermann, A. Dispenzieri, et P. J. B. Dyck, « Nerve pathologic features differentiate POEMS syndrome from CIDP », *Acta Neuropathol Commun*, vol. 4, oct. 2016.
- [6] Morgane Pihan, Michael Lunn, Shirley D'Sa, Kwee Yong, Andrew Church et Mary Reilly., « Raised VEGF: usefulness in the diagnosis of POEMS syndrome », p. 10.1136/jnnp-2014-309236.181.
- [7] E. Nobile-Orazio, F. Terenghi, C. Giannotta, F. Gallia, et A. Nozza, « Serum VEGF levels in POEMS syndrome and in immune-mediated neuropathies », *Neurology*, vol. 72, n° 11, p. 1024- 1026, mars 2009.
- [8] O. Watanabe, K. Arimura, I. Kitajima, M. Osame, et I. Maruyama, « Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome », *Lancet*, vol. 347, n° 9002, p. 702, mars 1996.
- [9] S. Misawa *et al.*, « Vascular endothelial growth factor as a predictive marker for POEMS syndrome treatment response: retrospective cohort study », *BMJ Open*, vol. 5, n° 11, nov. 2015.
- [10] K. Saida, H. Kawakami, M. Ohta, et K. Iwamura, « Coagulation and vascular abnormalities in Crow-Fukase syndrome », *Muscle Nerve*, vol. 20, n° 4, p. 486- 492, avr. 1997.
- [11] « Restrictive usage of monoclonal immunoglobulin λ light chain germline in POEMS syndrome | Blood Journal ». [En ligne]. Disponible sur: <http://www.bloodjournal.org/content/112/3/836.long?sso-checked=true>. [Consulté le: 14-août-2016].
- [12] K. Arimura, « Does suppression of VEGF alone lead to clinical recovery in POEMS syndrome? », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, vol. 84, n° 12, p. 1301, déc. 2013.
- [13] J. Guitard, A. Pillet, M. Soubrier, A. Modesto, et D. Chauveau, « Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, skin changes (POEMS) syndrome refractory to complete serum vascular endothelial growth factor (VEGF) blockade: insights from sequential VEGF monitoring », *NDT Plus*, vol. 2, n° 5, p. 357- 359, oct. 2009.
- [14] F. Coutant *et al.*, « PC.48 - L'angiopoïétine-1: le chaînon manquant dans la physiopathologie du syndrome POEMS ? », *Revue du Rhumatisme*, vol. 83, Supplement 1, p. A69, nov. 2016.

- [15]C. Vital *et al.*, « Crow-Fukase (POEMS) syndrome: a study of peripheral nerve biopsy in five new cases », *J. Peripher. Nerv. Syst.*, vol. 8, n° 3, p. 136-144, sept. 2003.
- [16]J.-M. Vallat, B. Funalot, et L. Magy, « Nerve biopsy: requirements for diagnosis and clinical value », *Acta Neuropathol.*, vol. 121, n° 3, p. 313-326, mars 2011.
- [17]J. Li *et al.*, « Combination of melphalan and dexamethasone for patients with newly diagnosed POEMS syndrome », *Blood*, vol. 117, n° 24, p. 6445-6449, juin 2011.
- [18]M. Soubrier, M. Ruivard, J. J. Dubost, B. Sauvezie, et P. Philippe, « Successful use of autologous bone marrow transplantation in treating a patient with POEMS syndrome », *Bone Marrow Transplant.*, vol. 30, n° 1, p. 61-62, juill. 2002.
- [19]C. Karam *et al.*, « Polyneuropathy improvement following autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome », *Neurology*, vol. 84, n° 19, p. 1981-1987, mai 2015.
- [20]O. Straume, J. Bergheim, et P. Ernst, « Bevacizumab therapy for POEMS syndrome », *Blood*, vol. 107, n° 12, p. 4972-4973; author reply 4973-4974, juin 2006.
- [21]P.-Y. Dietrich et M. A. Duchosal, « Bevacizumab therapy before autologous stem-cell transplantation for POEMS syndrome », *Ann. Oncol.*, vol. 19, n° 3, p. 595, mars 2008.
- [22]S. Mitsuma *et al.*, « Altered axonal excitability properties and nerve edema in POEMS syndrome », *Clinical Neurophysiology*, vol. 126, n° 10, p. 2014-2018, oct. 2015.
- [23]C. Wang *et al.*, « Prognostic study for overall survival in patients with newly diagnosed POEMS syndrome », *Leukemia*, vol. 31, n° 1, p. 100-106, janv. 2017.
- [24]Centre suisse du contrôle de la qualité, Olivier Preynat-Seauv, et Dagmar Kessler, « Fiche technique: sérum ou plasma ». 2009.
- [25]V. Kotla *et al.*, « Mechanism of action of lenalidomide in hematological malignancies », *J Hematol Oncol*, vol. 2, p. 36, août 2009.
- [26]Commission de transparence, « Haute Autorité de Santé - REVLIMID (lenalidomide), immunosuppresseur - Myélome multiple », 25-janv-2017. [En ligne]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_2746192/fr/revlimid-lenalidomide-immunosuppresseur-myelome-multiple. [Consulté le: 15-août-2017].
- [27]R. C. Graham et R. a. C. Hughes, « A modified peripheral neuropathy scale: the Overall Neuropathy Limitations Scale », *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.*, vol. 77, n° 8, p. 973-976, août 2006.
- [28]L. Turner-Stokes, A. Thu, H. Williams, R. Casey, H. Rose, et R. J. Siegert, « The Neurological Impairment Scale: reliability and validity as a predictor of functional outcome in neurorehabilitation », *Disabil Rehabil*, vol. 36, n° 1, p. 23-31, 2014.
- [29]R. W. Bohannon, « Comfortable and maximum walking speed of adults aged 20—79 years: reference values and determinants », *Age Ageing*, vol. 26, n° 1, p. 15-19, janv. 1997.
- [30]M. Scarlato *et al.*, « Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis », *Brain*, vol. 128, n° Pt 8, p. 1911-1920, août 2005.
- [31]T. Lenglet, « La polyneuropathie du syndrome POEMS ». La lettre du neurologue, oct-2009.



- [32] T. Tokashiki, T. Hashiguchi, K. Arimura, N. Eiraku, I. Maruyama, et M. Osame, « Predictive value of serial platelet count and VEGF determination for the management of DIC in the Crow-Fukase (POEMS) syndrome », *Intern. Med.*, vol. 42, n° 12, p. 1240-1243, déc. 2003.
- [33] R.-T. Cui, X.-S. Huang, J.-X. Liu, Z.-H. Chen, et C.-Q. Pu, « Electrophysiological characteristics of polyneuropathy in POEMS syndrome: comparison with CIDP », *J Clin Neurophysiol*, vol. 29, n° 4, p. 345-348, août 2012.



Annexes

Annexe 1. Score ONLS.....	54
Annexe 2. Neurological Impairment Scale (NIS) et sous-score sensitif.....	55



Annexe 1. Score ONLS

Name:
Date:

Overall Neuropathy Limitations Scale (ONLS)

Instructions: The examiner should question **and** observe the patient in order to determine the answers to the following questions. Note should be made of any other disorder other than peripheral neuropathy which limits function at the foot of the page.

ARM SCALE

Does the patient have any symptoms in their hands or arms, eg tingling, numbness or weakness? Yes No
(if "no", please go to "legs" section)

Is the patient affected in their ability to:	Not affected	Affected but not prevented	Prevented
Wash and brush their hair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Turn a key in a lock	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Use a knife and fork together (or spoon, if knife and fork not used)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Do or undo buttons or zips	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Dress the upper part of their body excluding buttons or zips	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If all these functions are prevented can the patient make purposeful movements with their hands or arms?	Yes <input type="checkbox"/>	No <input type="checkbox"/>	Not applicable <input type="checkbox"/>

Arm Grade

- 0=Normal
- 1=Minor symptoms in one or both arms but not affecting any of the functions listed
- 2=Disability in one or both arms affecting but not preventing any of the functions listed
- 3=Disability in one or both arms preventing at least one but not all functions listed
- 4=Disability in both arms preventing all functions listed but purposeful movement still possible
- 5=Disability in both arms preventing all purposeful movements

SCORE= _____

LEG SCALE

	Yes	No	Not applicable
Does the patient have difficulty running or climbing stairs?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does the patient have difficulty with walking?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does their gait look abnormal?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
How do they mobilise for about 10 metres (ie 33 feet)?			
Without aid	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With one stick or crutch or holding to someone's arm	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With two sticks or crutches or one stick or crutch holding onto someone's arm or frame	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
With a wheelchair	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If they use a wheelchair, can they stand and walk 1 metre with the help of one person?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
If they cannot walk as above are they able to make some purposeful movements of their legs, eg reposition legs in bed?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Does the patient use ankle foot orthoses/braces? (please circle)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

If yes: (please circle) right/left

Leg grade

- 0=Walking/climbing stairs/running not affected
- 1=Walking/climbing stairs/running is affected, but gait does not look abnormal
- 2=Walks independently but gait looks abnormal
- 3=Requires unilateral support to walk 10 metres (stick, single crutch, one arm)
- 4=Requires bilateral support to walk 10 metres (sticks, crutches, crutch and arm,frame)
- 5=Requires wheelchair to travel 10 metres but able to stand and walk 1 metre with the help of one person
- 6=Restricted to wheelchair, unable to stand and walk 1 metre with the help of one person, but able to make some purposeful leg movements
- 7=Restricted to wheelchair or bed most of the day, unable to make any purposeful movements of the legs

SCORE= _____

Overall Neuropathy Limitation Scale=arm scale (range 0 to 5)+leg scale (range 0 to 7);
(range: 0 (no disability) to 12 (maximum disability))

TOTAL SCORE= _____

Is there any disorder, other than peripheral neuropathy, which affects the above functions Yes No

If yes please describe:



Annexe 2. Neurological Impairment Scale (NIS) et sous-sore sensitif

Neurological Impairment Set Version 9.3

Admission/Discharge - Neurological Impairment Set v 9.3

(please circle reason for assessment)

Name:.....

No:.....

Date of completion:

...../...../.....

Severity scores - extent to which deficit impacts on function/engagement in rehab		
Score	Impairment	Functional impact
0	None	Normal function
1	Mild	Affecting high level function only
2	Moderate	Significant limitation, but some useful function
3	Severe	Little or no useful function, effectively limiting rehabilitation
U	Unknown/Untestable	

		(Circle one)	Impairment Type	Other type:
<input type="radio"/> Motor		0 1 2 3	<input type="checkbox"/> R Hemiparesis b7302 <input type="checkbox"/> L Hemiparesis b7302 <input type="checkbox"/> Tetraparesis b7304 <input type="checkbox"/> Paraparesis b7303 <input type="checkbox"/> Monoparesis b7301 <input type="checkbox"/> Ataxia b760	Other:
Left upper limb s730	Subscore	0 1 2 3 U		
Right upper limb s730	Subscore	0 1 2 3 U		
Left lower limb s750	Subscore	0 1 2 3 U		
Right lower limb s750	Subscore	0 1 2 3 U		
Trunk s760	Subscore	0 1 2 U		
Motor total score		/14		
<input type="radio"/> Tone / joint range		0 1 2 3	(Unknown) <input type="checkbox"/> Spasticity b735 <input type="checkbox"/> Contractures b710	Other:
<input type="radio"/> Sensation		0 1 2 3	(Untestable) <input type="checkbox"/> Somatic (eg touch) b265 <input type="checkbox"/> Proprioception b260 <input type="checkbox"/> Dysaesthesia b279	Other:
<input type="radio"/> Perceptual function		0 1 2 3	(Untestable) <input type="checkbox"/> Neglect of body - b180 <input type="checkbox"/> Neglect of external space - b156	Other:
<input type="radio"/> Speech and language		0 1 2 3	(Untestable) <input type="checkbox"/> Expressive b1671 <input type="checkbox"/> Receptive b1670 <input type="checkbox"/> Dysarthria b320 <input type="checkbox"/> Cognitive speech b1670	Other:
<input type="radio"/> Cognitive function		0 1 2 3	(Untestable) <input type="checkbox"/> Consciousness b110 <input type="checkbox"/> Orientation b114 <input type="checkbox"/> Memory b144 <input type="checkbox"/> Attention b140 <input type="checkbox"/> Initiation b147 <input type="checkbox"/> Executive function b164 eg insight, planning, flexible thought	Other:
<input type="radio"/> Behaviour		0 1 2 3	(Unknown) <input type="checkbox"/> Verbal aggression d7202 <input type="checkbox"/> Physical aggression d7202 <input type="checkbox"/> Disinhibition d7202	Other:
<input type="radio"/> Mood		0 1 2 3	(Unknown) <input type="checkbox"/> Depression / Low mood b152 <input type="checkbox"/> Anxiety b152 <input type="checkbox"/> Emotional lability b1521	Other:
<input type="radio"/> Seeing and Vision		0 1 2 3	(Untestable) <input type="checkbox"/> Visual field loss/inattention b2101 <input type="checkbox"/> Uncorrectable acuity b2100 <input type="checkbox"/> Double vision b2152	Other:
<input type="radio"/> Hearing		0 1 2 3	(Untestable) <input type="checkbox"/> Sensorineural s110/1106 <input type="checkbox"/> Conductive s250	Other:
<input type="radio"/> Pain		0 1 2 3	(Untestable) <input type="checkbox"/> Neuropathic pain b280 <input type="checkbox"/> Musculoskeletal pain b280 <input type="checkbox"/> Pain due to spasticity b280/b735	Other:
<input type="radio"/> Fatigue		0 1 2 3	(Untestable) <input type="checkbox"/> Reduced cardiovascular fitness b455 <input type="checkbox"/> Muscle fatiguability b740 <input type="checkbox"/> Cognitive fatigue (ICF ??)	Other:
<input type="radio"/> Other		0 1 2 3	(Unknown) <input type="checkbox"/> Seizures (ICF ??) <input type="checkbox"/> Pressure sores b820	Other:
TOTAL SCORE				
Range 0-50				



Sous score sensitif du NIS

0=normal 1=diminuée 2=absent

Cocher les cases appropriées

Sensation Index	DROITE				GAUCHE			
	NA	0	1	2	NA	0	1	2
<i>Toucher</i>								
<i>Vibration</i>								
<i>Piqûre</i>								
<i>Sens de position</i>								
Sensation gros orteil	NA	0	1	2	NA	0	1	2
<i>Toucher</i>								
<i>Vibration</i>								
<i>Piqûre</i>								
<i>Sens de position</i>								

Sous-score sensitif (de 0 à 32) =



Serment d'Hippocrate

En présence des maîtres de cette école, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine.

Je dispenserai mes soins sans distinction de race, de religion, d'idéologie ou de situation sociale.

Admis à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Je serai reconnaissant envers mes maîtres, et solidaire moralement de mes confrères. Conscient de mes responsabilités envers les patients, je continuerai à perfectionner mon savoir.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir de l'estime des hommes et de mes condisciples, si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.



Le syndrome POEMS :

[Introduction : Le syndrome POEMS est une maladie systémique rare dont la gravité réside dans l'atteinte fonctionnelle, la polyneuropathie étant souvent sévère et évolutive. L'objectif de l'étude est d'analyser la valeur des scores fonctionnels, cliniques et électrophysiologiques de la neuropathie liée au syndrome POEMS comme marqueur de suivi de la maladie comparativement au dosage biologique du VEGF utilisé en gold standard.

Méthodes : Nous avons réalisé une étude prospective analytique de patients inclus dans un PHRC national dans 19 centres français entre 2012 et 2017 qui étudiait l'efficacité de l'association Léналidomide-Déxaméthasone sur 9 cures ou 2 cures avec traitement invasif. Le critère d'évaluation principal était la corrélation entre le taux de VEGF sérique et plasmatique et les scores clinique (NIS), fonctionnel (test de marche et ONLS) et électrique (SumScore).

Résultats : 50 patients ont été étudiés dont 56% de sexe masculin. L'âge médian était de 59,5 ans. Le délai au diagnostic était de 7,5 mois de médiane. Nous n'avons pas mis en évidence de corrélation entre les scores clinico-fonctionnels et le taux de VEGF. La majorité des patients présentait au temps inclusion une réponse partielle ou totale d'un point de vue biologique et clinique. Il existe une corrélation entre le score ONLS et le test de marche respectivement au SumScore membres supérieurs ($p=0.0442$) et membres inférieurs ($p=0.0283$) et au SumScore membres supérieurs ($p=0.0272$) et 4 membres ($p=0.0112$). Le délai diagnostique est associé au taux de VEGF sérique et plasmatique à l'inclusion ($p=0.0119$).

Conclusion: Nous ne mettons pas en évidence de corrélation entre la réponse biologique et clinique mais entre la réponse clinique et électrique. Une durée d'observation plus longue avec des données plus exhaustives serait intéressante. Le délai entre le diagnostic et la prise en charge active devront être étudiés ultérieurement.

Mots-clés : POEMS, Crow-Fukase, VEGF, ONLS, NIS, électrophysiologie

[POEMS syndrome : Neurologic parameters and biologic response to treatment.

Purpose: POEMS syndrome is a rare systemic disease which gravity depend on functional involvement, the neuropathy could be severe and evolutive. The aim of this study is to analyse the value of functional, clinical and electrophysiological scores in the neuropathy due to POEMS syndrome as following marker of the disease compare to biological rate of VEGF known as the gold standard.

Methods: This is a prospective and analytic study with patients issued from a national hospital protocol in 19 French medical centers between 2012 and 2017, studying the efficacy of lenalidomide-dexamethasone association during 9 courses or 2 courses in association with intensive treatment. The evaluation criteria is the correlation between plasma and serial VEGF rate and clinical (NIS), functional (walking test, OLNS) and electric (Sumcore) scores.

Results: 50 patients have been studying, 56% of male. Median age is 59,5y. Diagnostic period has a median of 7,5 months. We have not shown correlation between clinical and functional scores and VEGF rates. Majority of the patient had a partial or complete response for biological and clinical point of view. There is a correlation between ONLS score and walking test respectively with upper limbs ($p=0.0442$) and lower limbs SumScore ($p=0.0283$) and with upper limbs ($p=0.0272$) and 4 limbs SumScore ($p=0.0112$). Diagnostic period is associated with VEGF rate (serial and plasmatic) at inclusion time ($p=0.0119$).

Conclusion: We did not shown correlation between biological and clinical response but between clinical response an electric score. A longer observation's period with more exhaustive data should be interesting. Period between diagnosis and active treatment should be study later.]

Keywords : POEMS, Crow-Fukase, VEGF, ONLS, NIS, electrophysiology

