



HAL
open science

Le syndrome de POEMS : caractérisation de la neuropathie et devenir post-traitement chez 36 patients

Nathalie Deschamps

► **To cite this version:**

Nathalie Deschamps. Le syndrome de POEMS : caractérisation de la neuropathie et devenir post-traitement chez 36 patients. Neurosciences [q-bio.NC]. 2019. dumas-02953071

HAL Id: dumas-02953071

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02953071>

Submitted on 29 Sep 2020

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE DES ANTILLES

2019

FACULTE DE MEDECINE
HYACINTHE BASTARAUD
N° 2019ANTI0406

Le syndrome de POEMS : Caractérisation de la neuropathie et devenir post-traitement chez 36 patients

THESE

Présentée et soutenue publiquement à la Faculté de Bicêtre
Et examinée par les Enseignants de la dite Faculté et de la Faculté de Médecine Hyacinthe
BASTARAUD des Antilles

Le 27 septembre 2019

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Par

DESCHAMPS Nathalie

Examineurs de la thèse :

Président du jury de thèse : Monsieur le Professeur ADAMS David

Membres de jury de thèse :

Madame le Professeur LANNUZEL Annie

Monsieur le Professeur ECHANIZ-LAGUNA Andoni

Madame le Docteur CASTILLA-LLORENTE Cristina

Directrice de thèse : Madame le Docteur NOT Adeline



Le Président de l'Université des Antilles : Eustase JANKY

Doyen de la Faculté de Médecine : Raymond CESAIRE

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Suzy DUFLO

Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Pascal BLANCHET	Chirurgie Urologique CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 95
André-Pierre UZEL	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 66
Pierre COUPPIE	Dermatologie et vénéréologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
Thierry DAVID	Ophthalmologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 55
Suzy DUFLO	ORL - Chirurgie Cervico-Faciale CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 93 46 16
Eustase JANKY	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel 05 90 89 13 89
François ROQUES	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 71
Jean ROUDIE	Chirurgie Digestive CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 01 - Tel : 05 96 55 22 71
Jean-Louis ROUVILLAIN	Chirurgie Orthopédique CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 28
André CABIE	Maladies Infectieuses CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 01
Philippe CABRE	Neurologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 61

Raymond CESAIRE	Bactériologie-Virologie-Hygiène option virologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 11
Maryvonne DUEYMES-BODENES	Immunologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 24 24
Professeurs des Universités - Praticiens Hospitaliers (Suite)	
Annie LANNUZEL	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
Louis JEHEL	Psychiatrie Adulte CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 44
Mathieu NACHER	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention CH de CAYENNE Tel : 05 94 93 50 24
Magalie DEMAR - PIERRE	Parasitologie et Infectiologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 09
Vincent MOLINIE	Anatomie Cytologie Pathologique CHU de FORT DE FRANCE Tel : 05 96 55 20 85/55 23 50
Philippe KADHEL	Gynécologie-Obstétrique CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 20
Michel DE BANDT	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52
Karim FARID	Médecine Nucléaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 67
Mehdi MEJDOUBI	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 21 84
Rémi NEVIERE	Physiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Christian SAINTE-ROSE	Radiodiagnostic et imagerie Médicale CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Sébastien BREUREC	Bactériologie & Vénérologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 12 80
Félix DJOSSOU	Maladies infectieuses et tropicales CH de CAYENNE

	Tel : 05 94 39 50 50
Nicolas VENISSAC	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Moustapha DRAMÉ	Épidémiologie, Économie de la Santé CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 20 00
Christophe DELIGNY	Médecine Interne CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 22 55
Narcisse ELENGA	Pédiatrie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 77 37
Michel CARLES	Anesthésie Réanimation CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89

Professeur de Médecine Générale	
Jeannie HELENE-PELAGE	Médecine Générale CHU de Pointe-à-Pitre / Cabinet libéral Tel : 05 90 84 44 40

Professeur Associé de Médecine Générale	
Franciane GANE-TROPLENT	Médecine générale Cabinet libéral les Abymes Tel : 05 90 20 39 37

Maître de Conférences des Universités - Praticiens Hospitaliers	
Jocelyn INAMO	Cardiologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 72 - Fax : 05 96 75 84 38
Fritz-Line VELAYOUDOM épouse CEPHISE	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
Marie-Laure LALANNE-MISTRIH	Nutrition CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 00
Moana GELU-SIMEON	Gastroentérologie hépatologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Maturin TABUE TEGUO	Médecine interne : Gériatrie et Biologie du vieillissement CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10
Véronique BACCINI	Hématologie CHU de POINTE-A-PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 10 10

Maître de Conférence des Université de Médecine Générale	
Philippe CARRERE	Médecine générale Ruelle de la colline Section Dupré 97141 VIEUX FORT Tel : 05 90 80 84 05

<u>Maître de Conférence Associé de Médecine Générale</u>	
Franck MASSE	Médecine générale Maison de Santé de Ducos 1 Place Asselin de Beauville 97224 DUCOS Tel : 06 96 37 98 01

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux	
BLAIZOT Romain	Dermatologie CH de CAYENNE Tel : 05 94 39 53 39
BROUZENG-LACOUSTILLE Charlotte	Endocrinologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 13 03
BUTORI Pauline	Ophtalmologie CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 50 / 0690 00 93 95
CHAUMONT Hugo	Neurologie CHU de POINTE- À -PITRE/ABYMES Tel : 05 90 89 14 13
CHEVALLIER Ludivine	Chirurgie Digestive et Viscérale CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
DUDOUIT Sylvain	Chirurgie Orthopédique CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
DURTETTE Charlotte	Médecine interne CHU de Martinique Tél. : 0596 55 22 55
HENNO Florent	Anesthésie-Réanimation CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 10 10
HUYGHUES DES ETAGES Gunther	ORL/Chirurgie maxillo faciale CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 60
JEREMIE Jean-Marc	Psychiatrie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 44
LEFEVRE Benjamin	Maladies infectieuses CHU de Pointe-à-Pitre Tel : 05 90 89 10 10
MONFORT Astrid	Cardiologie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 72

Chefs de Clinique des Universités - Assistants des Hôpitaux

(Suite)

PARSEMAIN Aurélie	ORL/Chirurgie maxillo faciale CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 14 60
PASQUIER Jérémie	Maladies Infectieuses CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
PERROT Emmanuel	Urologie CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 13 95
POUY Sébastien	Cardiologie CHU de Martinique Tél. : 0596 55 23 72
RENARD Guillaume	Chirurgie Orthopédique CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
ROLLE Amélie	Réanimation CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 10 10
SAINTE-ROSE Vincent	Parasitologie et Mycologie CH "Andrée ROSEMON" de Cayenne Tél. : 0594 39 53 59
SYLVESTRE Emmanuelle	Maladies Infectieuses CHU de Martinique Tél. : 0596 55 20 00
TRAMIER Ambre	Gynécologie-Obstétrique CHU de Pointe-à-Pitre Tél. : 0590 89 19 89

Chefs de Clinique des Universités – Médecine Générale

BONIFAY Timothée	Médecine Générale CHU de Cayenne, Croix Rouge Tél. : 0594 39 50 50
CARPIN Jamila	Médecine Générale Cabinet du Dr GANE-TROPLENT Tél. : 0590 20 39 37
NIEMETZKI Florence	Médecine Générale CH « Andrée Rosemon » de Cayenne/Cabinet Tél. : 05 94 39 50 50 poste 59 28
PLACIDE Axiane	Médecine Générale CHU de Martinique, Cabinet Tél. : 05 90 72 12 04

Professeurs EMERITES (au 31/08/2019)

Serge ARFI	Médecine interne CHU de FORT- DE – France Tel : 05 96 55 22 55 - Fax : 05 96 75 84 45
Georges JEAN-BAPTISTE	Rhumatologie CHU de FORT- DE - FRANCE Tel : 05 96 55 23 52 - Fax : 05 96 75 84 44

Remerciements

À Monsieur le Professeur ADAMS,

Vous me faites l'honneur de présider mon jury. Vous avez su m'accueillir chaleureusement dans votre service et avez su me pousser à devenir meilleure et me donner le grand intérêt que je porte aujourd'hui au domaine de la neuropathie périphérique. C'est avec fierté que je porte ce travail que vous m'avez confié. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect

À Madame le Professeur LANNUZEL,

Vous me faites le grand honneur de juger ce travail. Je vous remercie pour votre aide précieuse pour l'obtention de terrain de stage dans des grands hôpitaux parisiens mais aussi de m'avoir permis de réaliser mes premiers pas dans votre équipe de recherche. Merci pour votre bienveillance. Veuillez recevoir l'expression de mon profond respect.

À Monsieur le Professeur ECHANIZ-LAGUNA,

Vous me faites le grand honneur de participer à ce jury. Vous avez accepté de m'aider dans la présentation de ce travail sur la scène internationale. Pour cela, je ne vous serai jamais assez reconnaissante. Recevez pour cela, l'expression de ma sincère gratitude.

À Madame le Docteur CASTILLA-LLORENTE Cristina,

Vous me faites le grand plaisir de juger mon travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

À Madame le Docteur NOT Adeline,

Je n'aurai jamais assez de mot pour te remercier pour cet accompagnement. J'admire ta bienveillance, ta gentillesse, ta disponibilité inébranlable. Merci pour ton soutien. Je suis vraiment enchantée d'avoir fait ta connaissance. Je t'adresse toute ma reconnaissance et mon respect.

À Madame le Docteur BEAUDONNET Guillemette

Je te remercie pour tes remarques pertinentes sur ce travail et pour ta disponibilité. Je t'adresse mon profond respect.

À mes collègues d'internat

Je tiens à remercier toutes les personnes qui m'ont marqué durant mon internat :

L'équipe du CHU de Pointe à Pitre en particulier à vous Anne et Cristina. Merci de m'écouter, me conseiller et me porter.

À toi Cosmin ALECU, qui a su me donner lors de mon externat le goût pour cette spécialité et je dirais même mon intérêt pour la recherche médicale. L'équipe de Bicêtre notamment le Pr Christian DENIER et le Dr CAUQUIL pour leur bienveillance et leur soutien.

À toute l'équipe d'explorations fonctionnelles de Saint-Antoine avec qui j'ai appris dans la douceur et la bonne humeur.

À l'équipe de Martinique, avec qui j'apprécie passer ma fin d'internat dans la chaleur et la bonne humeur.

À ma famille,

Maman, Papa, je vous serai éternellement reconnaissante pour ce que vous faites. Pour votre accompagnement votre soutien infaillible. Vous avez su me soutenir pour tous les grands moments de ce long périple avec tout votre cœur et toute votre âme. Merci.

À toi ma sœur que j'aime, je suis très fière de toi et de ton chemin parcouru. Je te remercie pour ton soutien et tout l'amour que tu me portes. Je suis heureuse de pouvoir être ton modèle et d'avoir l'impression de te porter encore plus haut. Longue route à toi.

Une pensée remplie d'amour pour ma mamie, ma marraine, mon tonton Albert et ma tatie Patricia qui répondent toujours à l'appel.

À mes amies,

On ne choisit pas sa famille, on choisit ses amis. Merci à vous mes plus fidèles amies Céline, Emma, Audrey, Laura, Ludmilla, Gladys. Vous savez être là dans les bons et moins bons moments. Veuillez trouver aussi mes chères, l'expression de mes sincères remerciements et mon profond respect.

À toi mon chéri,

Je te remercie de m'accompagner vers cet aboutissement.

Table des matières

Résumé en Français	13
Résumé en anglais	14
Introduction	15
Historique	16
Le syndrome de POEMS : Symptomatologie	17
Critères diagnostiques	24
Physiopathologie.....	25
Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).....	26
Stratégies thérapeutiques	26
Diagnostic différentiel : la PIDC	28
Objectifs.....	28
Méthodes.....	29
Critère d'évaluation principal	29
Evaluation de la neuropathie :.....	30
Evaluation de la gammopathie	32
Evaluation de l'organomégalie	32
Evaluation de l'endocrinopathie.....	32
Evaluation de l'atteinte cutanée.....	33
Evaluation de l'épanchement	33
Evaluation de la perte de poids	33
Evaluation du VEGF	33
Evaluation du traitement	33
Analyses statistiques	33
Résultats	34
Caractéristiques des patients	34
Caractéristique de la neuropathie	37
Fréquence des autres critères du syndrome	40
Critère d'évaluation principal : Evolution du score de Rankin modifié	40
Le VEGF	41

Facteurs prédictifs de l'amélioration post traitement	42
Discussion	45
Caractéristiques de la neuropathie	45
Amélioration fonctionnelle	46
Facteurs prédictifs d'amélioration	47
Pistes thérapeutiques.....	48
Conclusion.....	49
Bibliographie.....	50
Liste des abréviations.....	57
Annexes	58
SERMENT D'HIPPOCRATE	63

Résumé en Français

Introduction : La polyneuropathie dans le syndrome de POEMS (Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, Gammopathie Monoclonale et Atteintes cutanées) a rarement été décrite en détail. Ici, nous détaillons les caractéristiques de la neuropathie dans une large série de patients, et essayons d'identifier des facteurs pronostiques.

Méthodes : Dans cette étude rétrospective monocentrique, nous avons analysé les caractéristiques cliniques et neurophysiologiques (au diagnostic, à 6 mois, à 1 an et 2 ans du traitement) des patients atteints du syndrome de POEMS adressés au CHU de Bicêtre entre 1980 et 2017. Le critère d'évaluation principal était l'évolution du score de Rankin modifié (mRS).

Résultats : 36 patients (Age moyen au diagnostic : 54 ans, 58% d'hommes) répondant aux critères du syndrome de POEMS ont été analysés. Le diagnostic hématologique était une gammopathie monoclonale avec signification clinique (selon nouvelle classification hématologique) dans 33,33% des cas, un plasmocytome solitaire dans 36,11% des cas, un myélome multiple dans 11,11% des cas et un plasmocytome multiple dans 19,44% des cas. Il y avait un retard au diagnostic au-delà de 12 mois dans 25% des cas. Le mRS moyen au diagnostic était de $2,67 \pm 1,10$.

La neuropathie était cliniquement et électriquement sensitivo-motrice, longueur dépendante et sévère (58% des patients avaient un $mRS \geq 3$). L'étude de la conduction nerveuse montrait une atteinte mixte axonale et démyélinisante dans 46% des cas, une forme axonale pure dans 26% des cas, une forme démyélinisante pure dans 29% des cas. Quarante-deux pourcents des patients ont été traités par autogreffe de cellules souches périphériques (AGCS), 33% ont eu une radiothérapie, 22% une chimiothérapie seule et 8,33% n'ont eu aucun traitement anti-cancéreux. À un an post-traitement, 47% des patients présentaient une amélioration, 34% étaient stabilisés et 19% s'étaient aggravés. L'âge supérieur à 65 ans et la perte de poids étaient des facteurs de mauvais pronostics (respectivement $p=0,027$ et $p=0,040$). Les patients traités par AGCS étaient améliorés dans 82% des cas alors que les patients traités par radiothérapie l'étaient dans 45% des cas. L'AGCS était associé à un bon pronostic évolutif de la neuropathie (OR : 15, IC95 : 2,42-93,01, $p=0,004$). Les patients traités par IgIV avant le traitement anticancéreux semblent avoir une amélioration plus rapide à 6 mois (OR : 18 IC95 : 1,84-176,56 ; $p=0,013$)

Conclusion : La neuropathie dans le syndrome de POEMS est sévère, rapidement progressive, longueur dépendante, et dans la majorité des cas mixte, axonale et démyélinisante. L'âge supérieur à 65 ans et la perte de poids sont des facteurs de mauvais pronostic alors que le traitement par AGCS est un facteur de bon pronostic.

Résumé en anglais

Introduction

Polyneuropathy in POEMS syndrome (*Polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein and skin change*) has been rarely described in detail. Here, we describe the characteristics of neuropathy in a large series of patients, and try to identify prognostic factors.

Methods

In this monocentric retrospective study, we analyzed the clinical and neurophysiological characteristics (at diagnosis, 6 months and 1 year follow-up) of patients with POEMS syndrome diagnosed in our University Hospital between 1980 and 2017. The primary end-point was the Modified Rankin Scale (mRS) score.

Results

36 patients (mean age at diagnosis: 54 years; 58% male) with POEMS syndrome were analyzed. Hematologic diagnosis was monoclonal gammopathy of clinical significance (MGCS) in 33,33% of cases, solitary plasmocytoma (36,11%), myeloma (11,11%), and multiple plasmocytoma (19,44%). Diagnosis was delayed up to 12 months after symptom onset in 25% of cases. The mean mRS at diagnosis was 2,67 +/- 1,10. The neuropathy was clinically and electrically sensorimotor, length-dependent and severe (56% of patients had mRS \geq 3). Nerve conduction studies showed a mixed axonal and demyelinating pattern (46% of cases), a pure axonal pattern (26%), or pure demyelinating features (29%). 42% (n=15) of patients were treated with autologous stem-cell transplantation (ASCT) and 33% had radiotherapy. At 1-year follow-up, 47% of patients had improved, 34% were stabilized, and 19% worsened. Age over 65 years and weight loss were of poor prognosis ($p=0,027$ and $p=0,040$). Patients treated with ASCT improved in 82% of cases whereas patients treated with radiotherapy improved in 45% of cases. ASCT was associated with good prognosis (OR: 15, IC95 :2,42-93,01, $p=0,004$).

Conclusion

POEMS syndrome polyneuropathy is severe, rapidly progressing, length-dependent, with both axonal and demyelinating electrophysiological features in a majority of cases. Age over 65, weight loss are of poor prognosis whereas ASCT is associated with a good outcome.

Introduction

La recherche de l'étiologie des neuropathies périphériques (NP) chroniques a longtemps été un challenge en neurologie. Nombreuses sont celles qui restent sans cause identifiée. Dans les années 1980, l'association entre NP et gammopathie monoclonale (GM) a été une découverte majeure (1). En effet selon les études, 17 à 71% des patients ayant une gammopathie monoclonale de signification indéterminée (MGUS) adressés dans des centres de références avaient une neuropathie associée (2,3,4). La GM, ou dysglobulinémie monoclonale est définie par la présence dans le sérum et/ou les urines d'une immunoglobuline monoclonale caractérisée par le type de chaîne lourde et le type de chaîne légère. Cette GM témoigne de la prolifération d'un clone de plasmocytes. Le spectre des étiologies responsable de cette gammopathie est large allant d'une forme bénigne (gammopathie monoclonale de signification indéterminée ou MGUS) à des formes systémiques malignes telles que le myélome multiple, la maladie de Waldenström, le lymphome, le plasmocytome (solitaire ou non) ainsi que l'amylose primaire à chaînes légères (AL). La GM est aussi présente dans le syndrome de POEMS (Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, GM et anomalies cutanées), qui peut être associé à un plasmocytome, un myélome, ou une MGUS.

La recherche de cette GM se fait en routine à l'aide de l'électrophorèse des protéines. Cependant, l'immunofixation des protéines est une méthode plus sensible et plus adaptée à la recherche de la GM chez les patients suspects (5).

Une fois détectée, la GM nécessite des explorations complémentaires pour la caractériser et rechercher une pathologie hématologique sous-jacente (Annexe 1).

Des recommandations proposées par l'European Federation of Neurological Societies (EFNS) et la Peripheral Nerve Society (PNS) distinguent les neuropathies associées aux MGUS IgM de celles associées aux IgA et IgG (6). En effet, les NP associées aux gammopathies IgM sont dans 50% des cas (6) des neuropathies anti MAG (myelin-associated glycoprotein). Les neuropathies anti MAG ont une présentation clinique typique, un anticorps pathogénique et une réponse différente aux traitements. Elle est classiquement progressive, symétrique, à prédominance sensitive ataxiante avec atteinte motrice modérée ou absente et un tremblement fréquent (7) ; au plan électrique, elle est démyélinisante, avec une démyélinisation qui prédomine en distalité. Les patients avec IgG et IgA ont une atteinte proximale et distale, une atteinte sensitivo-motrice semblable cliniquement et électriquement aux polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes chroniques (PIDC). Les anti-MAG peuvent être associées à une MGUS, une macroglobulinémie de Waldenström, un lymphome. La macroglobulinémie de Waldenström est une prolifération lymphocytaire B indolente caractérisée par l'accumulation des cellules

monoclonales dans la moelle osseuse et dans les tissus lymphoïdes périphériques. Elle est associée à la production d'immunoglobulines M (IgM) monoclonales sériques.

Parmi les autres affections associant une GM à une neuropathie démyélinisante on retrouve le syndrome de POEMS, et le syndrome de CANOMAD (Neuropathie ataxiante chronique avec ophtalmoplégie, IgM agglutinine froide et anticorps disialylé).

Le syndrome de CANOMAD associe une polyneuropathie sensitive ataxiante chronique, des troubles oculomoteurs et des anticorps caractéristiques de type kappa qui réagissent avec un épitope se trouvant sur les gangliosides GD2, GD3, GD1b, GT1b, GT1a et GQ1b.

Les GM sont aussi souvent associées à des neuropathies axonales. Les causes de neuropathies axonales en contexte de GM sont : la cryoglobulinémie, l'amylose primaire AL, le myélome multiple. Il existe 3,7 % de neuropathie périphérique chez ces patients atteints de myélome (8).

Dans ce travail, nous nous sommes intéressés plus particulièrement au syndrome de POEMS.

Historique

Le premier cas de syndrome de POEMS rapporté dans la littérature est celui d'un homme jeune de 39 ans avec une neuropathie sensitivo-motrice débutant aux membres inférieurs (9). Il avait un plasmocytome solitaire au niveau du sternum, deux grandes zones de peau épaissie et profondément pigmentée sur la paroi thoracique antérieure. Il y était associé une hyperprotéinorachie. Il est ensuite rapporté deux cas de myélome associés à une neuropathie périphérique (10). L'un avait une lésion ostéolytique au niveau de la scapula et l'autre au niveau du sternum. La biopsie de ces lésions mettait en évidence un plasmocytome. Il était rapporté une hyperprotéinorachie et une hyperpigmentation cutanée dans les deux cas.

La première série descriptive rapportée est celle de 109 patients au Japon où la majorité des cas ont été décrits avant les années 1980 (11).

L'acronyme POEMS vient de l'équipe de Bardwick (12) bien que la majorité des patients ne présentaient pas toute la clinique de l'acronyme. D'autres noms ont aussi été proposés : syndrome de Crow et Fukase, PEP syndrome (Polyneuropathie, Endocrinopathie, dyscrasie Plasmocytaire) et syndrome de Takatsuki. Par ailleurs, l'acronyme POEMS ne rend pas compte de nombreuses autres manifestations observées fréquemment telles que l'œdème papillaire, l'anasarque, la fièvre, l'hippocratisme digital, l'atteinte rénale, l'oblitération artérielle, l'hypertension artérielle pulmonaire, la thrombocytose, la polyglobulie.

A l'heure actuelle, trois grandes séries ont été publiées : la série japonaise de 102 cas (13), la série de la Mayo Clinic de 99 cas (14) et la série française de 25 cas (15). Le syndrome de POEMS est deux fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme et survient entre 40 et 50 ans. La

neuropathie est souvent la manifestation inaugurale avec un délai diagnostique en moyenne de 14 mois. L'évolution clinique et la survie à 5 ans évaluée à 60% seraient indépendantes du nombre de critères cliniques présents (16).

Le syndrome de POEMS : Symptomatologie

Neuropathie

La neuropathie est sensitivo-motrice et symétrique. Elle débute par des paresthésies puis survient un déficit sensitivo-moteur avec une prédominance de l'atteinte motrice proximodistale pouvant conduire à une incapacité à monter les escaliers, à se lever d'une chaise, à un steppage à la marche, mais aussi à une ataxie des 4 membres, le tout conduisant à une perte complète d'autonomie (13, 14, 17). Un petit nombre de patients (10 à 15%) ont des douleurs neuropathiques. Les réflexes ostéo-tendineux sont abolis aux membres inférieurs de tous les patients, dans la première série française, et seuls certains patients n'ont plus de réflexes aux membres supérieurs (15).

L'analyse de l'électroneuromyographie (ENMG) retrouve des anomalies de la conduction nerveuse touchant principalement les membres inférieurs au niveau du segment intermédiaire plutôt que du segment distal (18,19)

L'analyse anatomopathologique de patients autopsiés retrouve souvent une infiltration cellulaire principalement de lymphocytes T au niveau des racines spinales et des troncs nerveux. On retrouve, dans les biopsies neuro-musculaires périphériques, une diminution en densité des fibres myélinisées de gros et petits calibres. Les fibres non myélinisées restent dans la limite de la normale. Aussi, l'hyperalgésie retrouvée dans le syndrome de POEMS serait liée à une réduction du nombre de fibres myélinisées plutôt que des fibres non myélinisées (20). La lésion nerveuse est classiquement mixte avec de la démyélinisation segmentaire et de la dégénérescence axonale. Dans quelques cas, il peut y avoir un processus démyélinisant seul ou une dégénérescence axonale seule (21). Les lamelles de myéline non compactées (Figure 1) détectées au microscope électronique sont caractéristiques du syndrome de POEMS. Cet aspect typique est retrouvé dans 50% des cas (21). Cependant, les lamelles de myéline non compactées peuvent également être observées dans le cadre de la mutation P0 (22) et de la délétion PMP22 (23). Elles sont associées à une diminution du nombre de filaments intra-axonaux (24). Elles disparaissent rapidement après la mise en route du traitement (25). Il n'y a pas de pénétration de macrophages dans les cellules de Schwann comme on peut l'observer dans la PIDC. Aucun dépôt amyloïde n'a jamais été observé, contrairement à l'amylose AL (26). Il s'y associe un épaississement des membranes basales des capillaires et un important œdème endoneural (27). Bien que l'anatomopathologie ait

été bien décrite, dans la grande majorité des cas des neuropathies associées à une GM, il n'est pas nécessaire de réaliser une biopsie nerveuse (1A).

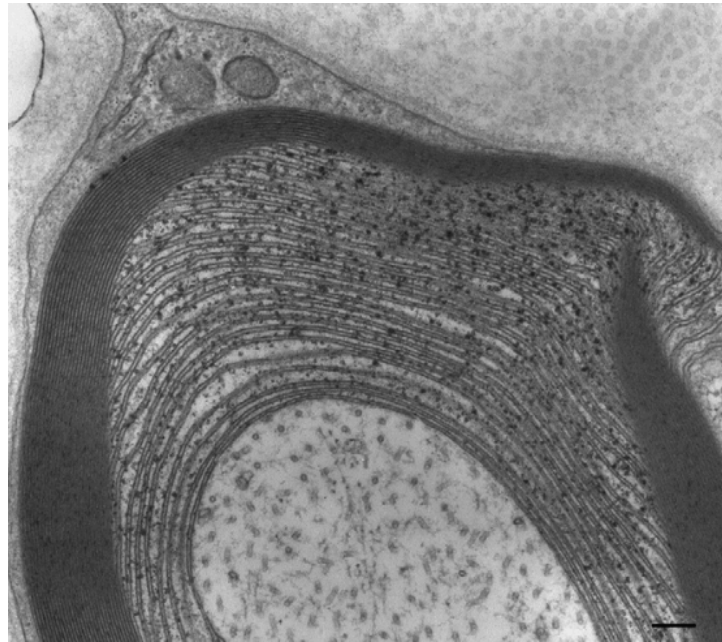


Figure 1 : Présence de plusieurs lamelles de myéline non compactées à la partie interne de la gaine de myéline. Echelle 200nm. (26).

Gammopathie monoclonale

Le syndrome de POEMS peut être associé à d'autres pathologies hématologiques tels que le myélome multiple ou le plasmocytome. Lorsqu'il n'est pas associé à ces deux pathologies hématologiques, le syndrome de POEMS est alors dit en lien avec le groupe nouvellement défini des Monoclonal Gammopathy of Clinical Significance (MGCS) (28). Cette nouvelle terminologie souligne la notion de maladies liées à de petits clones où c'est le caractère toxique de l'immunoglobuline monoclonale et non la masse tumorale qui est responsable des symptômes cliniques (29,30). Tous les patients atteints du syndrome ont par définition une GM.

Le composant monoclonal est souvent en faible quantité ou, plus rarement, constitué seulement d'une chaîne légère. La chaîne légère est quasiment toujours d'isotype lambda (14,15). La chaîne lourde est d'isotype IgA ou IgG, avec une fréquence équivalente pour les deux. Soixante-quinze à 85% des patients ont une GM détectée par l'immunofixation (13, 14), avec un taux en général peu élevé : taux médian de 10 g/L (31). Certains patients ont une électrophorèse des protéines normales ou un profil de gammopathie polyclonale. En l'absence de composant monoclonal détecté à l'immunofixation sérique, celui-ci peut être détecté par le dosage des chaînes légères libres (32), ou l'immunofixation des urines.

La GM peut être associée à un plasmocytome solitaire, un plasmocytome multiple, un myélome multiple ou bien être une MGCS, en l'absence de lésion osseuse.

Le myélome multiple se définit par une protéine monoclonale supérieure à 30 g/L, plus de 10% de plasmocytes anormaux dans la moelle osseuse et des manifestations systémiques osseuses et atteintes d'organes. Quelques patients ont plus de 20% de plasmocytes sans lésion osseuse ostéolytique ni anémie (14).

Lorsqu'il n'y a pas de prolifération plasmocytaire dans la moelle osseuse (myélogramme ou biopsie ostéo-médullaire) et qu'il existe une lésion osseuse, la biopsie de cette lésion permet d'affirmer le diagnostic de prolifération plasmocytaire monoclonale. Une plasmocytose >10%, définissant le plasmocytome, ne s'observe que dans 14 à 20% des cas (14,15). Le plasmocytome multiple est défini par deux foyers plasmocytaires localisés ou plus en l'absence de prolifération plasmocytaire dans la moelle osseuse.

L'histologie des biopsies ostéo-médullaires retrouve un aspect d'hypercellularité ou des cellules dites réactives ou un aspect normal. L'étude histologique de biopsie ostéo-médullaire de 87 patients atteints du syndrome de POEMS a identifié un pattern caractéristique de la pathologie : la présence de plasmocytes entourant des agrégats lymphoïdes et d'hyperplasie mégacaryocytaire.(33)

Le bilan diagnostique initial comprend une électrophorèse des protéines sériques ainsi qu'une immunofixation, un dosage pondéral des immunoglobulines, un dosage de l'hémoglobine et des plaquettes, un bilan urinaire incluant une protéinurie, une électrophorèse et une immunofixation, un dosage du Vascular endothelial growth factor elevation (VEGF) sanguin, une biopsie ostéomédullaire et un myélogramme (17) (Annexe 4).

Les lésions osseuses sont sclérotiques (Figure 2), mixtes associant une ostéolyse centrale à une ostéosclérose périphérique, ou lytiques pures. Les lésions osseuses sclérotiques sont retrouvées chez plus de 96% des patients (14). Dans 50% des cas, il s'agit d'un plasmocytome (34).

Il a aussi été décrit des lésions à type de prolifération osseuse localisée préférentiellement au niveau des processus articulaires du rachis dorso-lombaire (35).

Une étude de 24 patients comparant la radiographie du squelette au PET scanner, montre que la radiographie du squelette est la méthode la moins sensible pour détecter les lésions (lésions absentes dans 36% des cas). Le PET-scanner met en évidence un hypermétabolisme dans les lésions osseuses supérieures à 1 cm et aucune activité dans les lésions de moins d'1 cm. Le scanner est encore plus sensible que le PET scan (36). Au PET scan, les localisations les plus fréquentes des lésions osseuses sont, par ordre décroissant : le pelvis, le rachis dorsal, les côtes, le rachis lombaire (37). Bien que moins fréquentes, des lésions peuvent se localiser au niveau de la scapula, de la clavicule, du sternum et plus rarement en région proximale des membres ou au niveau du

rachis cervical. Les lésions ostéolytiques ont un métabolisme plus important avec une valeur de fixation normalisée (SUVmax) plus élevée que les lésions ostéosclérotiques (37).

D'autres études ont montré que le scanner était plus sensible pour détecter les petites lésions que la scintigraphie osseuse (38) et que la radiographie standard (39). De plus, en radiographie standard, en plus de ne pas détecter une atteinte osseuse, le risque est de confondre une anomalie avec d'autres lésions de type kystes osseux, fibromes non ossifiants, lésions bénignes ou dysplasies fibreuses (40).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) montre des lésions en hyposignal sur les séquences T1 avec un aspect hétérogène en séquence T2 (41).

Il n'y a pas de recommandation sur la méthode d'imagerie à utiliser en pratique courante. Dispenzieri recommande, dans le bilan initial, le PET scanner ou un scanner corps entier (17) (annexe 4).

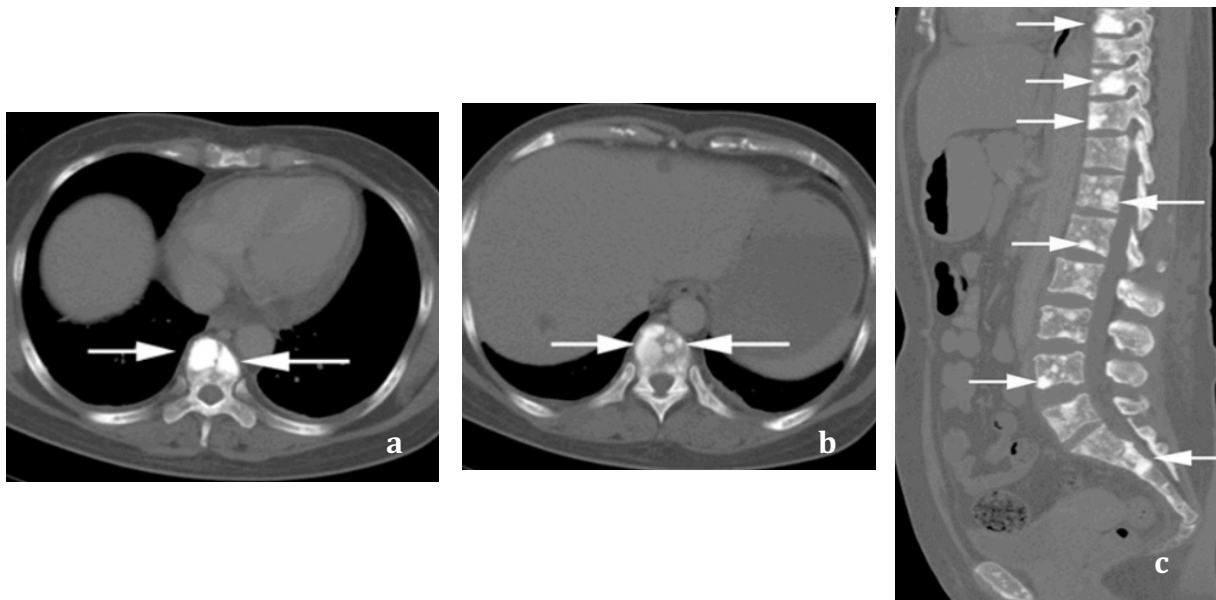


Figure 2 : Scanner d'une femme de 47 ans avec de multiples lésions ostéosclérotiques. a) et b) Coupes axiales c) Reconstruction d'une coupe sagittale à partir des données de la coupe axiale. (39)

Organomégalie

La splénomégalie et l'hépatomégalie sont fréquemment retrouvées dans le syndrome de POEMS. Cinquante pourcents des patients ont une organomégalie dont vingt-quatre avec une hépatomégalie (14). Elle est plus fréquemment retrouvée que dans le myélome (42). Contrairement au myélome, le bilan biologique et l'histologie de ces organes sont normaux. Dans le cas d'adénomégalie, l'histologie retrouve, dans 66% des cas, un aspect en faveur de la maladie de Castleman et dans les autres cas, un aspect d'hyperplasie folliculaire non spécifique (13, 14).

En effet, dans de très rares cas (onze pourcents des patients de la série américaine (14)), le syndrome de POEMS peut être associé à une maladie de Castleman, maladie lymphoproliférative de forme localisée ou systémique. Les manifestations cliniques sont hétérogènes, allant d'une adénopathie latente asymptomatique à des épisodes récurrents d'adénopathies diffuses avec de graves symptômes systémiques. Les formes localisées sont asymptomatiques dans 50% des cas. Les formes multicentriques sont toujours symptomatiques avec perte pondérale, fièvre, polyadénopathies, hépato-splénomégalies et syndrome de POEMS associés à une neuropathie démyélinisante chez 25% des patients. Le diagnostic repose sur l'analyse histologique ganglionnaire avec marquage immuno-histochimique. L'étiologie de cette maladie est mal connue mais le rôle du virus HHV8 est suspecté. Ce virus induit la production d'interleukine 6 et faciliterait la survenue de lymphome B (44).

Endocrinopathie

Soixante-sept pourcents des patients auraient une endocrinopathie (14). L'hyperoestrogénisme (13, 15), l'hyperprolactinémie et l'hypothyroïdie (12) sont fréquemment retrouvés dans le syndrome de POEMS.

Dans la série de la Mayo Clinic, l'hypogonadisme est un symptôme fréquent mais il est difficile de déterminer s'il est primaire ou secondaire (périphérique ou central). Il serait responsable, chez les hommes, de dysfonction érectile (71%) et de gynécomastie (14). Pour les femmes, la clinique est moindre, avec quelques cas de cycles irréguliers et de galactorrhée. D'autres endocrinopathies peuvent être observées telles que l'insuffisance surrénalienne d'origine centrale ou périphérique, l'hypo ou l'hyperparathyroïdie, l'acromégalie (14).

L'atteinte de plusieurs fonctions ne peut pas toujours être attribuée à une atteinte centrale. Il existe des atteintes périphériques affectant 2 fonctions ainsi que des atteintes périphériques associées à des atteintes centrales (15).

Le diabète sucré et l'hypothyroïdie étant des maladies endocriniennes fréquentes, ils doivent être considérés avec précaution avant d'être intégrés dans le syndrome de POEMS.

Manifestations cutanées

Les atteintes cutanées sont fréquentes dans le syndrome de POEMS (13, 14). Soixante-huit pourcents des patients de la série de la Mayo Clinic sont atteints (14). Les angiomes gloméruloïdes (Figure 3B) sont les plus classiques (86%) (45). Ils se localisent souvent au niveau du tronc et peuvent ressembler à de simples angiomes séniles (« tâche rubis »). L'analyse histologique peut montrer des espaces vasculaires dilatés, contenant un congglomérat d'anses vasculaires ressemblant à un glomérule rénal mais montre plus souvent une simple hyperplasie vasculaire.

L'hyperpigmentation est aussi une anomalie fréquente (13). Il s'agit d'une mélanodermie généralisée mais qui peut être localisée.

D'autres signes peuvent être retrouvés comme la lipoatrophie faciale avec perte des boules de Bichat (Figure 3A), l'hypertrichose du visage ou des membres (Figure 3A), la sclérose cutanée des extrémités et du tronc, l'hippocratisme digital, le phénomène de Raynaud, l'acrocyanoose, ou les ongles blancs (leuconychie).

Le syndrome d'AESOP (Adenopathy and Extensive Skin Patch Overlying a Plasmacytoma) est parfois associé au syndrome de POEMS (Figure 3C). Il s'agit d'une entité rare se manifestant par un placard cutané rouge-brun violacé plus ou moins infiltré, scléreux et télangiectasique, d'extension progressive, situé en regard immédiat d'un plasmocytome osseux (46). Ainsi, une plaque rouge-violacée lentement extensive associée à une immunoglobuline monoclonale doit faire évoquer le diagnostic d'AESOP car il peut révéler un plasmocytome à un stade précoce et de bon pronostic, avant l'apparition d'un syndrome de POEMS.

Dans l'étude de Barete, l'hypertrichose et le nombre d'hémangiomes étaient associés à un taux de VEGF élevé. (47). La sécrétion de cytokines et notamment du VEGF est l'un des facteurs responsables des manifestations vasculaires avec une néo-angiogenèse observée dans un contexte de paraprotéinémie, notamment le POEMS syndrome (46).

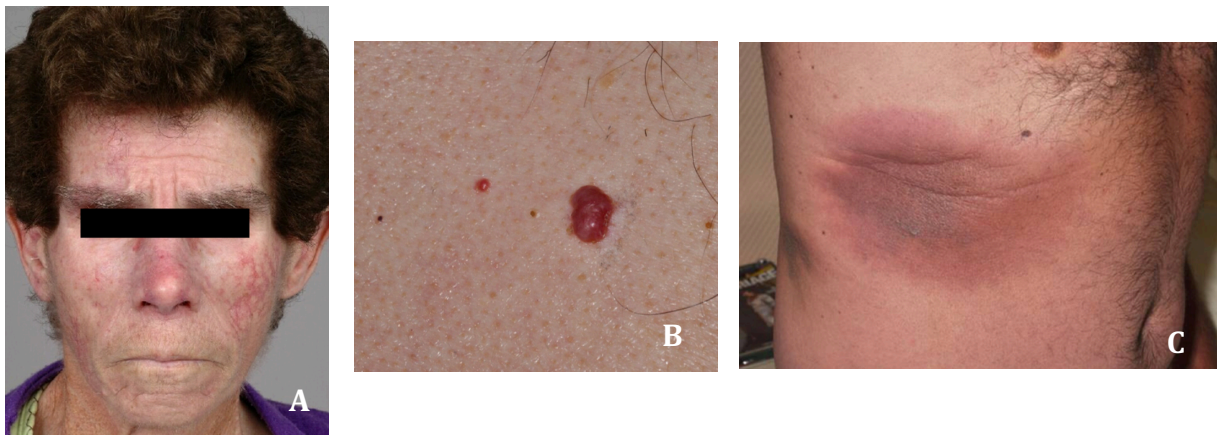


Figure 3 : Manifestations cutanées au cours du syndrome de POEMS. A) Lipoatrophie et hypertrichose faciales. B) Angiome gloméruloïdes. C) AESOP du flanc droit ayant révélé un plasmocytome costal. (47).

Autres atteintes

Il peut exister des œdèmes des membres inférieurs voire un œdème plus diffus responsable d'un tableau d'anasarque avec ascite, épanchement pleural et péricardique. La composition du liquide d'ascite a été étudiée chez 42 patients avec un syndrome de POEMS et a

montré un faible gradient en albumine par rapport au sérum en faveur d'un mécanisme exsudatif (48).

L'œdème papillaire est fréquent. Bien que souvent asymptomatique, il peut causer des céphalées, des baisses d'acuité visuelle, des scotomes, ou une amputation du champ visuel (13).

Il y a parfois des signes généraux associant une perte de poids, de la fièvre et une hypersudation (13, 14).

Une thrombocytose est présente chez 54 à 88% des patients (13, 14).

Il peut exister une atteinte rénale modérée allant d'une protéinurie à une insuffisance rénale terminale (14) pouvant parfois nécessiter une hémodialyse (11% d'une cohorte de 52 patients avec atteinte rénale (50)).

Dans une série de 20 patients, une hypertension artérielle pulmonaire était retrouvée dans 25% des cas (51). Les autres manifestations pulmonaires décrites sont : le syndrome restrictif, l'atteinte neuromusculaire et l'altération de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone.

Vingt pourcents des patients ont des thromboses artérielles ou veineuses (51, 52). Il peut s'agir d'accident vasculaire cérébral (AVC), d'infarctus myocardique, d'un syndrome de Budd-Chiari (14). Une étude de 3 patients a montré que les AVC associés au syndrome de POEMS tendent à être jonctionnels et la médiane entre le début de la NP et l'AVC était de 23 mois (53).

Fréquence des symptômes

En 2011, Dispenzieri (54) (Figure 4) a fait un résumé de la fréquence des différentes atteintes retrouvées dans les séries publiées (11, 13, 15, 20, 55, 56).

Characteristic	% Affected ^a
Polyneuropathy	100
Organomegaly	45–85
Hepatomegaly	24–78
Splenomegaly	22–70
Lymphadenopathy	26–74
Castleman disease	11–25
Endocrinopathy	67–84
Gonadal axis abnormality	55–89
Adrenal axis abnormality	16–33
Increased prolactin value	5–20
Gynecomastia or galactorrhea	12–18
Diabetes mellitus	3–36
Hypothyroidism	9–67
Monoclonal plasma cell dyscrasia [†]	100
M protein on serum protein electrophoresis	24–54
Skin changes	68–89
Hyperpigmentation	46–93
Acrocyanosis and plethora	19
Hemangioma/telangiectasia	9–35
Hypertrichosis	26–74
Thickening	5–43
Papilledema	29–64
Extravascular volume overload	29–87
Peripheral edema	24–89
Ascites	7–54
Pleural effusion	3–43
Pericardial effusion	1–64
Bone lesions	27–97
Thrombocytosis	54–88
Polycythemia	12–19
Clubbing	5–49
Decreased DLCO	>15
Pulmonary hypertension	36
Weight loss > 10 lb	37
Fatigue	31

Figure 4 : Résumé de la fréquence des symptômes retrouvés dans le syndrome de POEMS. Le nombre total de patients et la fréquence de chaque manifestation varient en fonction des séries. (54)

Critères diagnostiques

Les critères utilisés pour poser le diagnostic de syndrome de POEMS sont ceux proposés par Dispenzieri de la Mayo Clinic. La première version de ces critères a été proposée en 2003 avec la publication de la description de leur série de patients (14). Ils évoluent en fonction de l'avancée des séries publiées et des avancées dans la compréhension du mécanisme physiopathologique.

On différencie les critères majeurs, obligatoires ou non obligatoires, et les critères mineurs. La polyneuropathie et la GM sont devenus critères majeurs obligatoires en 2011 pour poser le diagnostic de syndrome de POEMS (54). Les critères majeurs non obligatoires se sont enrichis en 2007 avec la présence de lésions osseuses ostéosclérotiques, la maladie de Castleman (antérieurement critères mineurs) et l'élévation du VEGF.

Les critères mineurs n'ont pas évolué depuis 2007 et comprennent l'organomégalie, les épanchements, l'endocrinopathie, les anomalies cutanées, l'œdème papillaire, et la thrombocytose.

D'autres signes peuvent être associés, mais ne font pas partie des critères majeurs ni mineurs. Ce sont l'hippocratisme digital, la perte de poids, l'hyperhydrose, l'hypertension artérielle pulmonaire, le syndrome restrictif pulmonaire, les accidents thrombotiques, la diarrhée, la diminution du taux de vitamine B12.

Pour poser le diagnostic de syndrome de POEMS, il faut présenter obligatoirement la polyneuropathie et la GM, et avoir un critère majeur et un critère mineur, selon la dernière mise à jour des critères en 2015 (57) (Annexe 3).

Physiopathologie

Le mécanisme responsable du syndrome de POEMS reste, de nos jours, inconnu. Cependant plusieurs hypothèses sont avancées.

Les cytokines semblent jouer un rôle majeur. En effet, le VEGF est augmenté chez les patients atteints du syndrome et serait corrélé à l'activité de la maladie (58, 59). Le VEGF pourrait être responsable de la neuropathie, de la maladie de Castleman, des angiomes gloméruloïdes, des occlusions artérielles et de l'hypertension artérielle pulmonaire (60, 61). Les taux des cytokines, de l'interleukine (IL) 1 β , du Tumor Necrosis Factor alpha (TNF α) et d'IL-6 sont aussi souvent augmentés (62). Le taux d'IL-12 a aussi été démontré comme corrélé à l'activité de la maladie (63). Le lieu de production des cytokines n'est pas clairement établi.

La chaîne légère étant quasiment toujours de type lambda, un rôle pathogène de celle-ci a été évoqué (15). Il n'a pas été mis en évidence, à ce jour, d'activité anticorps sérique du composant monoclonale, dirigé contre un antigène du nerf périphérique (1). Il existe cependant parfois des dépôts d'immunoglobulines sur le nerf (64).

Des arguments plaident pour une atteinte de la paroi vasculaire en raison de signes tels que le syndrome œdémateux secondaire à une atteinte capillaire (48), le tableau cutané pseudo-sclérodermique, l'augmentation du taux de VEGF et la constatation de lésions endothéliales au niveau de la peau. L'œdème neuronal pourrait expliquer la neuropathie.

Enfin, le processus tumoral a été évoqué avec pour argument l'absence de prolifération macrophagique et l'amélioration du tableau clinique après traitement du plasmocytome laissant supposer un lien direct entre plasmocytes et manifestations cliniques (65). Cependant, il existe des syndromes de POEMS sans plasmocytome et des évolutions défavorables non marquées par une progression tumorale. (15)

Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF).

Le VEGF est une cytokine multifonctionnelle qui induit l'angiogenèse et l'hyperperméabilité microvasculaire. Initialement, il a été montré que les cellules tumorales de souris, d'hamster produisaient une molécule qui entraînaient l'augmentation de la perméabilité microvasculaire (66). Le facteur de croissance des cellules endothéliales vasculaire a ensuite été identifié dans le surnageant de culture de cellules folliculaire hypophysaire bovine et nommé VEGF en 1989 (67). Les plaquettes sont une source majeure de VEGF et le VEGF est libéré pendant l'agrégation des plaquettes (68).

Le VEGF est bien connu actuellement comme étant un régulateur central du développement vasculaire. Il est constitué de 5 protéines VEGF-A, B, C, D et du facteur de croissance placentaire (PLGF). Le rôle ligand de VEGF-A est le mieux connu. Il interagit avec Flk1 (Fetal liver kinase 1) et Flt1 (FMS related tyrosine kinase 1) qui régulent plusieurs aspects de la réponse endothéliale tels que la prolifération et la migration des cellules endothéliales vasculaires, la perméabilité vasculaire, et induisent la transformation cellulaire en filopode (excroissance cytoplasmique d'une cellule qui lui permet de se mouvoir de façon amiboïde). La signalisation VEGF-A n'intervient pas que lors du développement, il agit aussi dans le maintien de l'homéostasie des organes adultes, la régénération d'organe et le développement tumoral (69). Plusieurs agents bloquant le VEGF ont été développés afin de limiter la progression du cancer tel que le bevacizumab.

Stratégies thérapeutiques

Le traitement du syndrome de POEMS n'est pas standardisé. S'il existe un plasmocytome isolé, le traitement de préférence est la radiothérapie (14). Elle doit être curative et 40 à 50 Gy doivent être administrés (33). Quarante-sept pourcents de rémission complète ou partielle ont été rapportés dans une série de 146 patients atteints de syndrome de POEMS avec plasmocytome. Ces patients présentaient de 1 à 3 lésions osseuses. Aucune différence d'efficacité n'a été retrouvée en fonction du nombre de lésions osseuses (3 lésions versus 1 ou 2 lésions) (70). Devant des lésions multiples (≥ 2 lésions), un traitement systémique est recommandé. Il s'agissait, avant les années 2010, d'une chimiothérapie. A cette époque, moins de 50% des patients étaient répondeurs et il existait une mortalité de 30% à 5 ans. Le premier cas rapporté de chimiothérapie intensive avec autogreffe de cellules souches du sang périphérique (AGCS) était en 1998 chez une femme de 25 ans et fut un échec. Elle décéda d'une défaillance multiple d'organes 63 jours après la transplantation (71). En 2001 est rapporté le premier cas de réussite d'AGCS (72). La première série de patients a été publiée en 2002 (25).

L'AGCS, a montré son bénéfice dans les troubles hématologiques tels que le myélome, l'amylose primaire. Elle est une option judicieuse dans la stratégie thérapeutique des patients atteints de syndrome de POEMS. Les séries publiées rapportent une amélioration des symptômes et en particulier de la neuropathie (25,73) ainsi qu'une amélioration de la survie à 5 ans évaluée à 94% (74). Dans la série de la Mayo Clinic, l'amélioration de la neuropathie peut se poursuivre jusqu'à 2 à 3 ans post AGCS (75). L'organomégalie régressait chez 79% des patients, La fonction respiratoire s'améliorait chez les 3 patients atteints. La mortalité était de 7,4% soit une proportion élevée par rapport aux patients traités par AGCS pour un myélome multiple (2%) (77).

Une étude française montrait une amélioration des scores de neuropathie Overall Neuropathy Limitation Scale (ONLS) et Medical Research Council (MRC) ainsi qu'une amélioration des vitesses de conduction nerveuse, des amplitudes motrices distales aux membres supérieurs mais des amplitudes motrices distales qui restaient effondrées aux membres inférieurs (78). L'équipe de la Mayo Clinic a montré que les patients nécessitant un fauteuil roulant étaient capables de marcher à un an post AGCS (79). Cependant, il y a un risque de syndrome de rejet lié à l'AGCS touchant environ 50% des patients de la série de la Mayo Clinic. La splénomégalie semble être un facteur prédictif de complication post-AGCS (80).

Dans le cas où il existe plusieurs lésions osseuses ou un volumineux plasmocytome, la radiothérapie peut être proposée comme traitement adjuvant en l'absence de réponse de l'AGCS.

La corticothérapie semble avoir une efficacité mais qui est insuffisante. Elle améliore certains symptômes et en particulier l'hypertension artérielle pulmonaire (81). L'utilisation d'anticorps anti-VEGF a été testée mais, après une amélioration initiale, plusieurs décès ont été rapportés (82). Une étude rétrospective de 20 patients évaluant le Bortezomib a montré une réponse hématologique de 76%, une diminution du VEGF dans 88% des cas et une amélioration de la neuropathie périphérique dans 95% des cas (83). La thalidomide a montré une amélioration neurologique, une diminution du VEGF, une diminution du nombre de rejet (84). Le Lenalidomide semble être une option intéressante car il n'est pas responsable, contrairement aux deux molécules précédentes, de neuropathies toxiques. Ce traitement serait efficace sur la régression de certains symptômes tels que la neuropathie et l'œdème et diminuerait le taux de VEGF. (52).

Il n'y pas de consensus sur les critères de réponse au traitement. Concernant la gammopathie, certains patients ont une bonne évolution clinique malgré l'absence de diminution du pic monoclonal. Le monitoring du VEGF semble plus adapté (85) avec une surveillance trimestrielle (86). Le VEGF est bien corrélé à la réponse clinique post-AGCS. Cependant au cours du suivi, l'augmentation du VEGF prédit assez bien la progression radiologique mesurée par la fixation au PET scanner mais moins bien la progression clinique (74). L'évaluation de la réponse au traitement peut se faire sur les organes les plus touchés tels que le nerf périphérique, la fonction pulmonaire et les épanchements (Annexe 5).

Diagnostic différentiel : la PIDC

À un stade avancé du syndrome de POEMS, le diagnostic ne pose pas de difficulté. Cependant, 50% des patients atteints présentent, au début de leur maladie, une polyneuropathie isolée (87). Le syndrome est responsable d'une atteinte démyélinisante et l'électroneuromyogramme peut être similaire à celui d'une PIDC. Le traitement de ces deux pathologies est fondamentalement différent.

Le diagnostic de PIDC typique se pose devant une neuropathie démyélinisante, cliniquement non longueur dépendante, évoluant depuis plus de 8 semaines. Morphologiquement, l'atteinte démyélinisante prédomine au niveau des racines spinales, des plexus, des nerfs proximaux. Les patients ont en moyenne 52 ans (88) et les hommes sont plus touchés. Cliniquement, certains patients ont une ataxie sensitive au premier plan, d'autre un déficit purement moteur, et d'autres plus classiquement une atteinte sensitivomotrice. L'atteinte est grossièrement symétrique proximale et distale mais elle peut être multifocale (89). La douleur est présente chez 20 à 35% des patients (88, 90, 91).

Le syndrome de POEMS se caractérise par une neuropathie, parfois douloureuse, longueur dépendante, à prédominance distale. L'électroneuromyogramme montre une diminution de la conduction nerveuse qui prédomine dans la portion intermédiaire des nerfs, l'absence de bloc de conduction et une altération de l'amplitude distale motrice plus sévère aux membres inférieurs qu'aux membres supérieurs. Au contraire, la PIDC se caractérise par un ralentissement de la portion distale, de nombreux blocs de conduction et pas de différence dans la diminution de l'amplitude distale motrice entre les membres supérieurs et inférieurs (92). Ces données sont en faveur d'une atteinte longueur dépendante de mécanisme classiquement mixte axonal et démyélinisant dans le syndrome de POEMS, et plutôt primitivement démyélinisant, segmentaire et focal dans la PIDC (93).

Objectifs

Le syndrome de POEMS est une affection rare et la publication de nouveaux cas permet de faire avancer notre compréhension de la physiopathologie afin d'adapter au mieux la thérapeutique. L'objectif de ce travail est de décrire, rétrospectivement, une série de 36 syndromes de POEMS, vus en Centre de Référence de neuropathies périphériques rares (NNERF, CHU Bicêtre) en essayant de mieux caractériser la neuropathie, d'en déterminer l'évolution après traitement et enfin de tenter d'en déterminer des facteurs pronostiques.

Méthodes

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive rétrospective de patients adressés dans le service de neurologie du CHU de Bicêtre, Centre de Référence des neuropathies amyloïdes familiales et autres neuropathies périphériques rares (NNERF) sur une période de 37 ans, entre 1980 et 2017.

En raison de l'évolution des critères avec l'avancée de la recherche sur le syndrome, les patients étaient inclus s'ils répondaient aux critères proposés par Dispenzieri en 2003. Ces critères nécessitent la présence de deux critères majeurs que sont la polyneuropathie et la présence d'une GM, d'un critère mineur parmi la présence de lésion osseuse ostéosclérotique, d'une maladie de Castleman, d'une organomégalie, d'œdème, d'une endocrinopathie, d'anomalies cutanées, de papilloedème. Le diagnostic était posé par le centre de référence. La gammopathie était secondaire à une MGCS, un plasmocytome solitaire, un plasmocytome multiple ou un myélome. Les patients ne répondant pas aux critères de syndrome de POEMS proposés par Dispenzieri en 2003 ont été exclus. Avant 2003, les cas de syndrome de POEMS vus au centre de Bicêtre étaient systématiquement inscrits sur un registre de façon prospective. Les patients diagnostiqués après 2003 ont été recensés grâce à l'augmentation du VEGF (liste donnée par le service d'immunologie). Les patients de cette liste avec un taux de VEGF peu élevé (<500 pg/ml) ou présentant une autre cause de neuropathie (PIDC, maladie métabolique, maladie auto-immune, granulomatose, maladie infectieuse...) ont été exclus.

Nous avons recueilli les données cliniques, paracliniques et électrophysiologiques au diagnostic, à 6 mois, un an, deux ans et une dernière évaluation post traitement de la pathologie hématologique. Ces données sont détaillées ci-dessous.

Critère d'évaluation principal

Le critère d'évaluation principal était l'évolution du score de Rankin Modifié (mRS) à 6 mois, 1 an 2 ans et une dernière évaluation. Ce score se décompose de la façon suivante :

- 0 : Aucun symptôme
- 1 : Pas d'incapacité en dehors des symptômes : activités et autonomie conservées
- 2 : Handicap faible : incapable d'assurer les activités habituelles mais autonomie
- 3 : Handicap modéré : besoin d'aide mais marche possible sans assistance
- 4 : Handicap modérément sévère : marche et gestes quotidiens impossibles sans aide
- 5 : Handicap majeur : Alitement permanent, inconstante et soins de nursing permanent
- 6 : Décès

Il s'agit d'une échelle évaluant le niveau d'indépendance fonctionnelle mieux adapté pour cette étude rétrospective aux multiples évaluateurs. Ce score a été choisi par manque de données sur les autres scores plus pertinents pour les neuropathies périphériques tels que l'ONLS. Le score était déterminé

selon la description faite par le clinicien dans son observation médicale. Les derniers recueils de mRS ont été obtenus par appel téléphonique en l'absence de consultation récente dans le centre de neurologie.

L'évolution du mRS était déterminée en faisant la différence entre deux scores : mRS à l'instant T (6 mois, 1an, 2 ans) par rapport au mRS au diagnostic.

Pour l'étude des facteurs pronostiques, nous avons défini deux groupes : le groupe « Amélioration » pour les patients qui présentaient une amélioration de leur mRS et donc ayant une somme négative (-1,-2,-3,-4,-5,-6) et le groupe « Absence d'amélioration » pour les patients stables (somme nulle) ou les patients présentant une aggravation de leur mRS, donc ayant une somme positive (+1,+2,+3,+4,+5,+6).

Evaluation de la neuropathie :

L'évaluation de la fonction motrice a été faite de façon quantitative en évaluant le testing musculaire le plus faible mesuré de la façon suivante au moment du diagnostic avant l'introduction du traitement :

- Aux membres supérieurs :
 - ❖ Proximal : deltoïde, biceps, triceps,
 - ❖ Distal : interosseux palmaire, court abducteur du pouce, extenseurs du poignet, fléchisseurs du poignet
- Aux membres inférieurs :
 - ❖ Proximal : psoas, quadriceps, ischio-jambiers,
 - ❖ Distal : jambier antérieur, triceps sural, extenseur du gros orteil, fléchisseur du gros orteil

Par ailleurs, nous avons défini un score moteur basé sur un testing musculaire simplifié. Il prenait en compte uniquement le testing musculaire des membres inférieurs. Il était la somme du testing du muscle le plus faible en proximal et du muscle le plus faible en distal. Ce score était coté sur 10 : 0 étant une atteinte motrice très sévère et 10 l'absence d'atteinte motrice.

Le testing musculaire MRC se décompose de la façon suivante :

0 : Aucune contraction

1 : Une contraction musculaire est palpable sous les doigts mais aucun mouvement n'est possible

2 : La contraction musculaire permet un mouvement de l'articulation sur toute son amplitude, le membre étant sur un plan horizontal sans effet majeur de la pesanteur.

3 : Le mouvement est possible dans toute son amplitude et contre la pesanteur mais pas contre résistance

4 : Le mouvement est possible dans toute son amplitude, contre l'action de la pesanteur et contre une résistance manuelle de moyenne importance

5 : La résistance manuelle est maximale

L'évaluation de la fonction sensitive a été faite de façon qualitative en déterminant le caractère présent ou absent du déficit de la façon suivante :

Pour la sensibilité superficielle, évaluation du tact grossier :

- Aux membres supérieurs :
 - ❖ Proximal : niveau coude
 - ❖ Distal : niveau main
- Aux membres inférieurs :
 - ❖ Proximal : niveau genou
 - ❖ Distal : niveau cheville

Pour la sensibilité profonde :

- Evaluation de la pallesthésie
 - ❖ Membres supérieurs (Test de Rydel <8)
 - ❖ Membres inférieurs (Test de Rydel < 6)
- Sens de position du gros orteil

Nous avons défini un score sensitif qui correspond à la somme de toutes les atteintes présentes ; chaque atteinte étant coté à 1. Le score était donc coté sur 7 items. La note de 0 représentant l'absence d'atteinte sensitive et la note de 7, une atteinte sensitive touchant tous les champs.

Pour chaque patient, la douleur était cotée comme présente ou absente.

L'électroneuromyogramme a été analysé au diagnostic. La conduction motrice a été étudiée en prenant l'amplitude du potentiel global d'action musculaire (PGAM) distal et la vitesse de conduction motrice (VCM) les plus faibles du nerf médian au membre supérieur et les mesures les plus faibles du nerf fibulaire commun (ancien sciatique poplité externe) aux membres inférieurs. La conduction sensitive a été étudiée en prenant l'amplitude et la vitesse les plus faibles du nerf médian mesurée au premier doigt aux membres supérieurs et les mesures les plus faibles du nerf sural (ancien saphène externe) aux membres inférieurs.

L'atteinte était considérée comme :

- Axonale si la VCM était supérieure à 30 m/sec sur des nerfs dont l'amplitude motrice était préservée (amplitude motrice supérieure ou égale à 1/3 de la limite inférieure de la normale), aux membres supérieurs et inférieurs.
- Démyélinisante si la VCM était inférieure à 30m/sec sur des nerfs dont l'amplitude motrice était préservée (amplitude motrice supérieure ou égale à 1/3 de la limite inférieure de la normale), aux membres supérieurs et inférieurs.
- Mixte quand il y avait une association de VCM inférieures à 30 m/sec aux membres inférieurs et de VCM supérieures à 30 m/sec aux membres supérieurs, sur des nerfs dont l'amplitude motrice était conservée.

Certains patients ont eu une biopsie neuro-musculaire dans le cadre du bilan étiologique de la neuropathie. À partir de la conclusion anatomo-pathologique, les éléments suivants ont été recueillis : infiltrat lymphocytaire, œdème endoneural, démyélinisation, perte axonale, élément en faveur d'une vascularite, normal, éléments d'évolutivité.

Evaluation de la gammopathie

Nous avons recueilli, le type d'immunoglobuline monoclonale en déterminant le type de chaîne lourde (A, G, M) et son taux et le type de chaîne légère (kappa, lambda).

L'étiologie de cette gammopathie était classée en myélome multiple, plasmocytome solitaire (selon les définitions de l'HAS), plasmocytome multiple et en MGCS.

Evaluation de l'organomégalie

Nous avons déterminé de manière qualitative la présence ou l'absence d'adénopathie, d'hépatomégalie, de splénomégalie.

Pour déterminer le rôle pronostique de l'organomégalie, nous avons fait deux sous-groupe : <3 atteintes ; ≥ 3 atteintes.

Evaluation de l'endocrinopathie

Nous avons déterminé de manière qualitative la présence ou l'absence de diabète, troubles thyroïdiens, gynécomastie, insuffisance surrénalienne, atteinte gonadique (diminution du taux de testostérone, de FSH ou LH), dysfonction érectile.

Pour déterminer le rôle pronostique de l'endocrinopathie, nous avons fait deux sous-groupes : <2 atteintes ; ≥2 atteintes.

Evaluation de l'atteinte cutanée

Nous avons déterminé de manière qualitative la présence ou l'absence d'hyperpigmentation, de sclérodémie, d'hypertrichose, d'acrocyanose, d'angiome gloméruloïde, d'ongles blancs, de télangiectasies, d'angiokératome, de sécheresse cutanée, d'érythroïse, et de lipoatrophie faciale.

Pour déterminer le rôle pronostique de l'atteinte cutanée, nous avons fait deux sous-groupes : ≤ 3 atteintes et > 3 atteintes.

Evaluation de l'épanchement

Nous avons déterminé de manière qualitative la présence ou l'absence d'épanchement qui pouvait être soit un épanchement pleural, soit un épanchement péricardique, soit une ascite, ou bien des œdèmes des membres inférieurs.

Evaluation de la perte de poids

La perte de poids était considérée significative si elle excédait 3 kilogrammes (kg). L'évaluation était faite de manière qualitative selon la présence ou l'absence de perte de poids.

Evaluation du VEGF

Le VEGF a été dosé en pg/ml. Le taux est considéré comme pathologique au-dessus de 500 pg/ml. Pour déterminer le rôle pronostique, nous avons fait deux sous-groupes : ≤ 3000 pg/ml et > 3000 pg/ml.

Evaluation du traitement

Nous avons défini 4 groupes : patients traités par AGCS, patient traités par radiothérapie, patients traités par chimiothérapie seule et patients n'ayant reçu aucun traitement. Deux patients ont reçu l'AGCS et la radiothérapie, ils étaient donc inclus dans les deux sous-groupes.

Nous nous sommes aussi intéressés à l'effet du traitement immunomodulateur mis en place pour la neuropathie avant le traitement de l'hémopathie en définissant 3 groupes : patients ayant reçu des corticoïdes, patients ayant reçu des immunoglobulines intraveineuses (IgIV) et patients n'ayant eu aucun traitement. Trois patients avaient reçu des corticoïdes et des immunoglobulines, ils étaient inclus dans les deux sous-groupes.

Analyses statistiques

Pour les paramètres quantitatifs comparant 3 groupes ou plus, nous avons utilisé le test non paramétrique de Kruskal-Wallis suivi d'un test post-hoc Dunn multiple comparaison avec le logiciel GraphPrism.

Pour les paramètres quantitatifs comparants 2 groupes, nous avons utilisé le test non paramétrique de Mann-Whitney avec le logiciel GraphPrism.

Les odd ratio et intervalles de confiances ont été déterminés en analyse univariée avec un test de régression logistique linéaire à l'aide du logiciel STATS/SE 13.1.

Nous avons fait des analyses multivariées à 6 mois, un an et deux ans post traitement (malgré une faible série de patients) en sélectionnant les variables significatives en analyse univariée ($p \leq 0.2$), incluant l'âge et le sexe.

Résultats

Caractéristiques des patients

Trente-six patients ont été inclus dans l'étude, répondant aux critères de syndrome de POEMS selon Dispenzieri 2003. Par définition, 100% des patients avaient une neuropathie périphérique et une GM. L'âge moyen au diagnostic était de 53 ± 14 ans. Les hommes sont plus représentés avec un ratio 3/2 (Tableau 1). Le délai moyen entre le début des symptômes et le diagnostic était de $11,67 \pm 11,19$ mois. Trente-cinq patients ont pu être évalués à 6 mois, 32 à 12 mois, 31 à 24 mois. La dernière évaluation clinique disponible a été recueillis pour les 36 patients (délai moyen 65 mois).

Tableau 1 : Caractéristiques des patients atteints du syndrome de POEMS

Age au diagnostic (ans)	53,61±14,32
Sexe	
-Homme	21 (58,3%)
-Femme	15 (41,7%)
Pathologie hématologique	
-Myélome multiple	4 (11,11%)
-Plasmocytome solitaire	13 (36,11%)
-Plasmocytome multiple	7 (19,44%)
-MGCS	12 (33,33%)
-Castleman	8 (22,22%)
Type de GM	
-IgG	18 (50%)
-IgA	17 (47,22%)
-IgM+IgA	1 (2,78%)
Taux moyen (g/l)	10,82±8,78
-Chaîne légère lambda	34 (94,44%)
-Chaîne légère kappa	2 (5,56%)
Délai Début des symptômes-Diagnostic (mois)	11,67±11,19
Organomégalie	29 (80,56%)
-Adénopathie	20 (55,56%)
-Hépatomégalie	22 (61,11%)
-Splénomégalie	21 (58,33%)
Endocrinopathie	23 (63,88%)
-Diabète	3 (8,33%)
-Troubles thyroïdiens	5 (13,89%)

-Gynécomastie	8 (22,22%)
-Atteintes surrenaliennes	5 (13,89%)
-Atteintes gonadique	9 (25%)
-Dysfonction érectile	11 (30,56%)
Atteintes cutanées	30 (83,33%)
-Hyperpigmentation	15 (41,67%)
-Sclérodermie	6 (16,67%)
-Hypertrichose	11 (30,56%)
-Acrocyanose	3 (8,33%)
-Angiome gloméruloïde	12 (33,33%)
-Ongles blancs	4 (11,11%)
-Télangiectasie	3 (8,33%)
-Angiokératome	1 (2,78%)
-Sécheresse cutanée	2 (5,56%)
-Erythrose	5 (13,89%)
-Lipoatrophie faciale	7 (19,44%)
Autres	
Perte de poids	20 (55,56%)
Œdème papillaire	1 (2,78%)
Epanchement	19 (52,78%)
Anémie	0 (0%)
Insuffisance rénale	0 (0%)
Thrombose (artérielle ou veineuse)	13 (36,11%)
VEGF au diagnostic (pg/ml)	3487,18±2159,29
Traitement	
Anticancéreux	
-AGCS	15 (41,67%)
-Radiothérapie	12 (33,33%)
-Chimiothérapie	8 (22,22%)
-Aucun	3 (8,33%)
De la neuropathie(immunomodulateurs)	
-IgIV	10 (27,78%)
-Corticoïdes	12 (33,33%)
-Echanges plasmatiques	4 (11,11%)
Evolution	
Rechute	10 (27,78%)
-Délai rechute (mois)	59±35
Décès	14 (38,89%)
-Délai décès (mois)	66±47

Tableau 2 : Caractéristiques cliniques et paracliniques de la neuropathie chez les patients atteints d'un syndrome de POEMS.

Neuropathie	
Clinique	
Sensitive	
-Atteinte superficielle	32 (88,89%)
-Atteinte profonde	25 (69,44%)
Douleur	23 (63,89%)

Motrice	34 (94,44%)
mRS au diagnostic	2,67±1,10
mRS après 6 mois de traitement (35 données)	2,46±1,09
mRS après 1 an de traitement (32 données)	2,31±1,45
mRS après 2 ans de traitement (31 données)	2,26±1,67
Dernier mRS recueilli	3±2
-Délai Traitement- Dernier mRS(mois)	65±54
Score moteur (sur 10)	5,76±2,91
Score sensitif (sur 7)	2,96±1,07
EMG (35 données)	
-axonal pur	9 (25,71%)
-démýélinisant pur	10 (28,57%)
-mixte	16 (45,71%)
Liquide céphalo-rachidien	
- Protéïnorachie (g/l)	1,19±0,58
Biopsie nerveuse	20 (55,56%)
-Infiltrat lymphocytaire	3 (15%)
-œdème endoneural	2 (10%)
-démýélinisation	10 (50%)
-perte axonale	14 (70%)
-vascularite	2 (19%)
-évolutive	12 (60%)
-normal	3 (15%)

Quatre patients avaient un syndrome de POEMS associé à un myélome multiple, 13 à un plasmocytome solitaire, 7 à un des plasmocytomes multiples et 12 à un MGCS (Figure 5). La GM était, de façon équivalente, de type IgG et de type IgA dont un porteur d'un bi-clonalité IgA et IgM. La chaîne légère était quasiment exclusivement une chaîne lambda (94,44%). Il y avait deux patients porteurs d'une chaîne kappa.

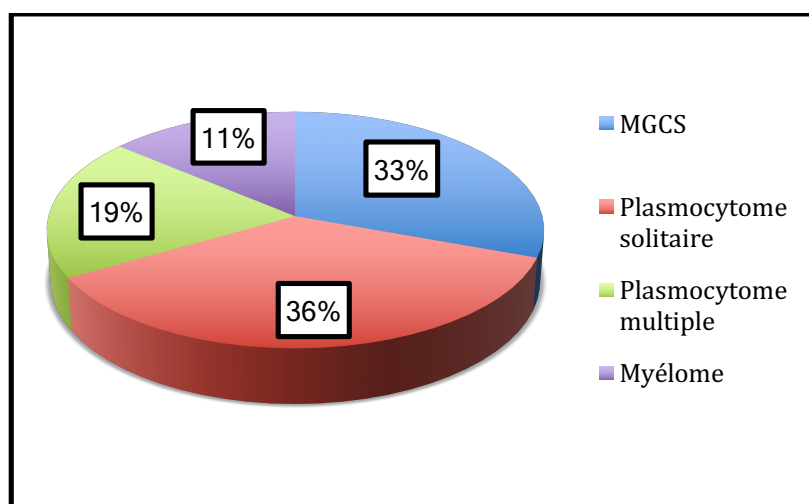


Figure 5 : Répartition étiologique de la pathologie hématologique chez les 36 patients atteints d'un syndrome de POEMS.

Caractéristique de la neuropathie

→ Description clinique

Il s'agissait d'une neuropathie sensitivo-motrice longueur dépendante.

Concernant l'atteinte motrice, aux membres supérieurs, le testing moteur retrouvait un score moyen à $4,44 \pm 0,97$ en proximal, $3,89 \pm 1,55$ en distal et aux membres inférieurs un score à $3,74 \pm 1,41$ en proximal et $2 \pm 1,85$ en distal. Ce profil est en faveur d'une atteinte longueur dépendante (Figure 6).

Aussi, le score moteur que nous avons défini retrouve une atteinte modérément sévère avec un score moyen à $5,76 \pm 2,91$.

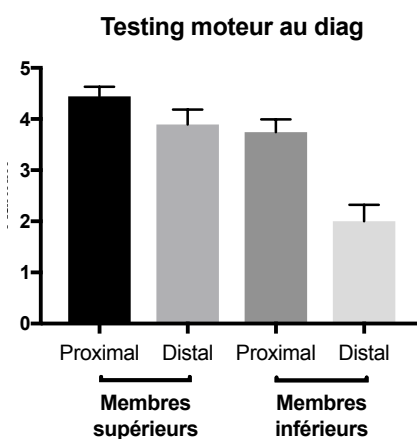


Figure 6 : Testing musculaire moyen au diagnostic.

Il est intéressant de constater que le test de Spearman a retrouvé une corrélation significative entre le score moteur que nous avons défini et le score mRS (Figure 7). Plus le score moteur est bas, plus le score mRS est élevé.

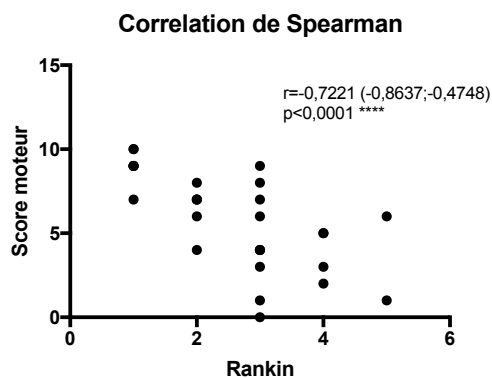


Figure 7 : Corrélation entre le score moteur et le score mRS

Concernant l'atteinte sensitive, on retrouve cette topographie longueur-dépendante. En effet, pour la sensibilité superficielle on retrouve aux membres supérieurs 8,33% d'atteinte en proximal, 44,44% en distal et aux membres inférieurs 61,1% d'atteinte en proximal et 75% d'atteinte en distal. Pour la sensibilité profonde, il y avait des troubles de la pallesthésie dans 8,33% des cas aux membres

supérieurs et 41,67% des cas aux membres inférieurs avec un sens de position du gros orteil perturbé dans 30,55% des cas (Figure 8).

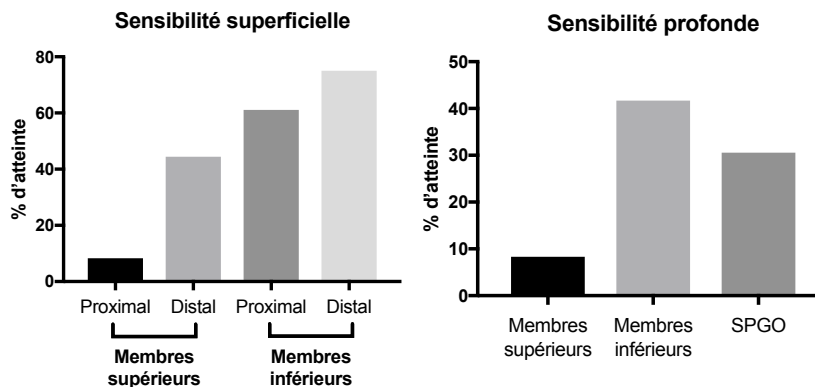


Figure 8 : Atteinte clinique sensitive.

Aux membres supérieurs : proximal : niveau coude, distal : niveau main. Aux membres inférieurs : proximal : niveau genou, distal : niveau cheville. Sensibilité profonde : test de la pallesthésie et SPGO/ sens de position du gros orteil

Le score sensitif que nous avons défini retrouve en moyenne un score à $2,96 \pm 1,07$ ce qui serait en faveur d'une atteinte sensitive modérément sévère voire peu sévère. La douleur est présente chez 63,89% des patients.

L'évaluation fonctionnelle des patients retrouve un score mRS au diagnostic à $2,67 \pm 1,10$. Les patients diagnostiqués au-delà de 12 mois semblent avoir un handicap moins sévère avec un mRS à $1,66 \pm 0,71$ par rapport aux patients diagnostiqués avant 12 mois, qui ont un mRS à 3 ± 1 ($p=0,0007$) (Tableau 3).

→ Description électrique

Sur l'ENMG, il s'agissait d'une neuropathie mixte, axonale et démyélinisante, sensitivo-motrice. En effet 45,71% des patients avaient une atteinte mixte, mais 25% des patients avaient une forme axonale pure et 28,57% une forme démyélinisante pure (Tableau 2).

L'analyse électrique confirme le profil longueur dépendant en montrant une atteinte sévère aux membres inférieurs avec une amplitude moyenne du nerf fibulaire commun (ancien SPE) mesurée à $0,56 \pm 0,71$ mV (soit $<1/3$ de la normale) et une vitesse à $17,61 \pm 14,25$ m/s alors qu'aux membres supérieurs l'amplitude du nerf médian était mesurée à $4,52 \pm 2,97$ et la vitesse à $34,49 \pm 11,90$ (Figure 9).

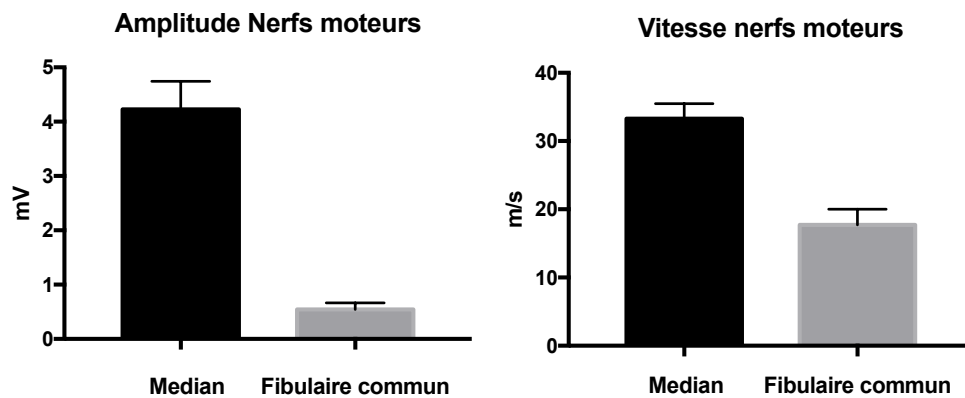


Figure 9 : Etude de la conduction motrice moyenne à l'électroneuromyogramme.

Diminution de l'amplitude du nerf fibulaire commun et ralentissement de la vitesse des deux nerfs avec une atteinte plus sévère sur le nerf fibulaire commun.

L'analyse de la conduction sensitive confirme ce profil avec une amplitude aux membres supérieurs à $9,13 \pm 10,80$ (>2/3 de la normale) pour le nerf médian avec une vitesse à $29,58 \pm 16,22$ et une amplitude à $3,20 \pm 3,58$ (1/3 de la normale) et une vitesse à $20,12 \pm 18,32$ pour le nerf sural (ancien saphène externe) (Figure 10).

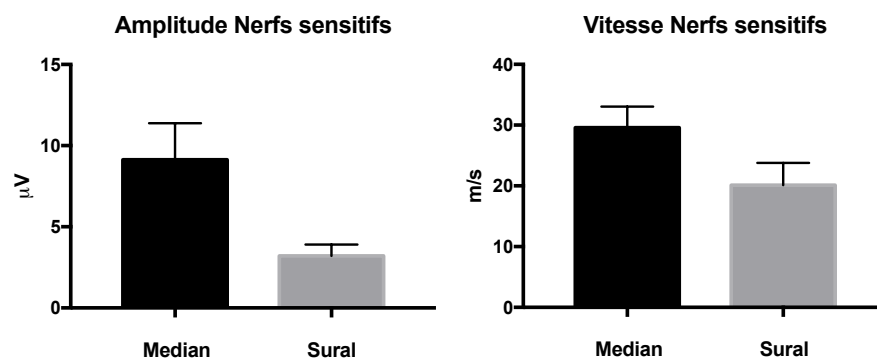


Figure 10 : Etude de la conduction sensitive à l'électroneuromyogramme :

Diminution de l'amplitude des nerfs médians et sural et ralentissement de la vitesse de conduction sur les deux nerfs avec une atteinte plus importante pour le nerf sural.

→ Description histologique

L'analyse anatomopathologique retrouve une atteinte axonale et démyélinisante évolutive (Tableau 2). Quinze pourcents des nerfs analysés retrouvaient une infiltration lymphocytaire et 10% un œdème endoneural.

Fréquence des autres critères du syndrome

L'organomégalie était présente dans 80,56% des cas, l'atteinte cutanée dans 83,33% des cas et l'endocrinopathie dans 63,88% des cas. Parmi les signes cutanés, certains sont retrouvés plus fréquemment tel que l'hyperpigmentation (41,67%), l'hypertrichose (30,56%), l'angiome gloméruloïde (33,33%).

Parmi les autres signes non présents dans l'acronyme, certains sont retrouvés de façon fréquente tels que la perte de poids avec 55,55% des patients touchés, et les épanchements (52,78%).

Critère d'évaluation principal : Evolution du score de Rankin modifié

Tableau 3 : Facteurs influençant le mRS au diagnostic.

mRS au diagnostic				
	n	M±SD	Médiane (Min ; Max)	p-value
Age				
≥65 ans	9	2,56±1,24	3 (1 ; 5)	0,6747
<65 ans	27	2,70±1,07	3 (1 ; 5)	
Sexe				
Homme	21	2,71±1,10	3 (1 ; 5)	0,7765
Femme	15	2,6±1,12	3 (1 ; 5)	
Critères POEMS				
≥ 7 critères	14	2,57±1,09	3(1 ; 4)	0,8209
<7 critères	22	2,73±1,12	3 (1 ; 5)	
Délai au diagnostic				
>12 mois	9	1,66±0,71	2 (1 ; 3)	0,0007 ***
≤12 mois	27	3 ± 1	3 (1 ; 5)	
Pathologie hématologique				
Myélome	4	2,5± 1,73	2 (1 ; 5)	0,0089 **
Plasmocytome solitaire	13	2,77± 0,60	3 (2 ; 4)	
Plasmocytome multiple	7	3,71±0,76	4 (3 ;5)	
MGCS	12	2 ± 1,04	2 (1 ; 4)	
Type de neuropathie				
-axonale	11	2,81±1,54	3 (1 ; 5)	0,4320
-démýélinisante	11	2,27±0,79	2 (1 ; 3)	
-mixte	13	2,77±0,83	3 (1 ; 4)	
Organomégalie				
<3 atteintes	24	2,66±1,17	3 (1 ; 5)	0,8351
≥3 atteintes	12	2,66±0,98	3 (1 ; 4)	
Endocrinopathie				
<2 atteintes	26	2,65±1,06	3 (1 ; 5)	0,9710
≥2 atteintes	10	2,7±1,25	3 (1 ; 5)	
Atteintes cutanées				
<3 atteintes	25	2,6±1,04	3 (1 ; 4)	0,8691
≥3 atteintes	11	2,82±1,25	3 (1 ; 5)	
Epanchement				
-sans	17	2,94±0,97	3 (1 ; 5)	0,1520
-avec	19	2,42±1,17	2 (1 ; 5)	

Perte de poids				
-sans	16	2,56±1,15	2,5 (1 ; 5)	0,4846
-avec	20	2,7±1,08	3 (1 ; 5)	
VEGF				
<3000	6	3±1,10	3 (2 ; 4)	0,6364
>3000	5	3,4±1,14	3 (2 ; 5)	
Traitement				
AGCS	15	3,21±1,05	3 (1 ; 5)	0,0121*
Radiothérapie	12	2,75±0,62	3 (2 ; 4)	
Chimiothérapie seul	8	2,44±1,23	2 (1 ; 5)	
Aucun	3	1±0	1 (1 ; 1)	

Test utilisé pour la comparaison de deux groupes : Mann-Whitney, et pour ≥ 3 groupes : Kruskal-Wallis suivi d'un test de comparaison multiple des médianes entre elles de Dunn. * : p entre 0,01 et 0,05, ** : p entre 0,001 et 0,01, *** : p<0,001

Six mois après le traitement, 37,14% des patients présentent une amélioration du score mRS, 45,71% sont stables et 17,14% présentent une aggravation (Figure 11).

A 1 an, la proportion de patients présentant une amélioration est de 46,68%, 34,38% de patients sont considérés comme stables et il persiste toujours 18,75% de patients qui s'aggravent.

A 2 ans, 46,88% sont améliorés, 29,03% se sont stabilisés et 22,58% se sont aggravés.

Le mRS moyen à 6 mois est à 2,46±1,09, à 1 an à 2,31±1,45 et à 2 ans à 2,26±1,67 (Tableau 2).

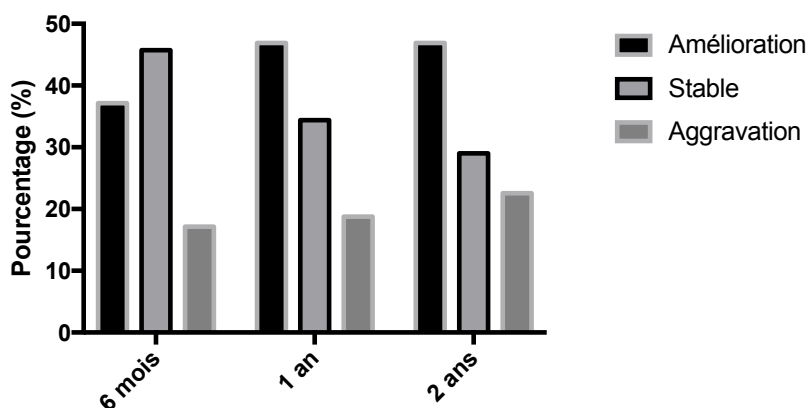


Figure 11 : Evolution du score mRS après traitement du syndrome de POEMS à 6 mois, 1 an et 2 ans.

Le VEGF

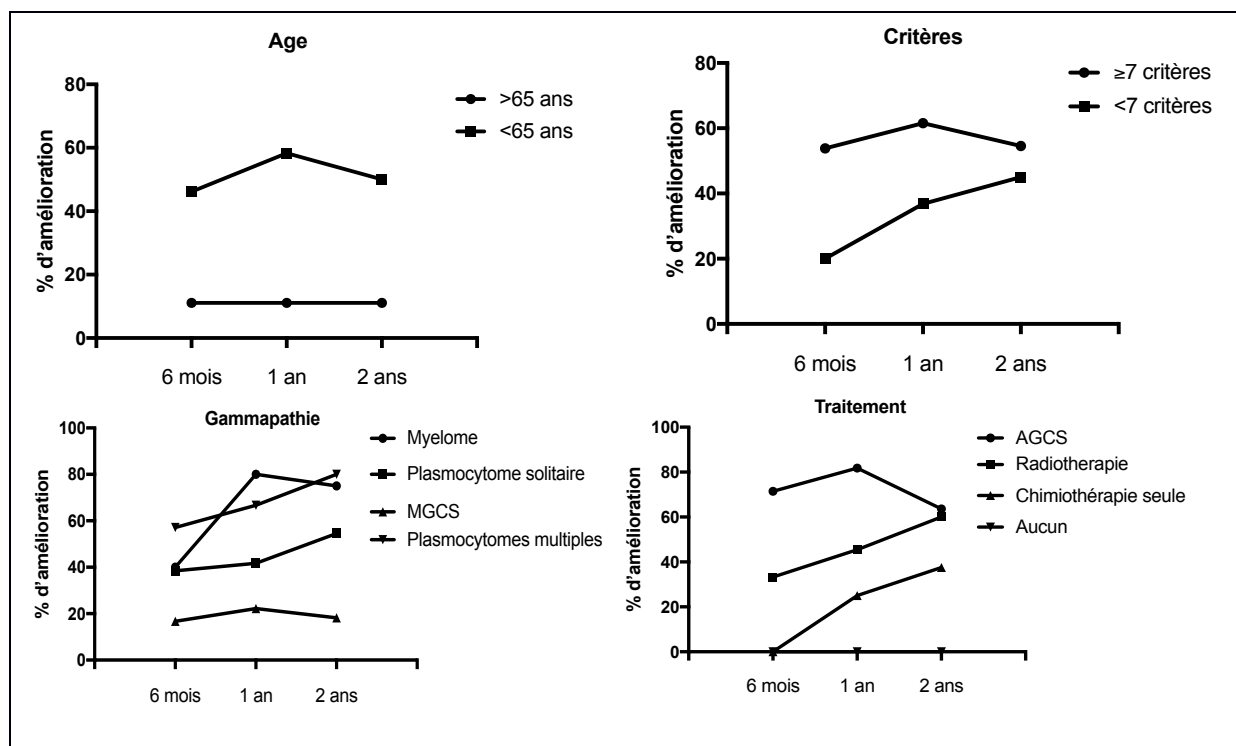
Un dosage du VEGF avait été réalisé chez 11 patients. Le taux moyen était de 3487,18 ±2159,29 pg/ml.

Comme l'illustre le tableau 3, des taux élevés de VEGF ne semblent pas être associés au mRS au diagnostic. Ainsi, le test de Spearman ne retrouve pas de corrélation entre le taux de VEGF et le score mRS.

Facteurs prédictifs de l'amélioration post traitement

L'analyse en sous-groupe de l'évolution du mRs, illustrée par les figures 12 et 13, montre, à 6 mois post-traitement, une amélioration plus nette chez les patients ayant plus de 7 critères de POEMS (53,85% versus 20% pour les autres), chez les patients traités par AGCS (71,43% vs 33,33% pour la radiothérapie, et 0% pour la chimiothérapie), chez les patients ayant reçu antérieurement des immunoglobulines intraveineuses (85,71% vs 40% pour les patients ayant reçu des corticoïdes et 28,57% pour les patients n'ayant reçu aucun traitement) et chez ceux ayant une présentation endocrinienne peu bruyante (44% vs 20% pour les patients avec ≥ 2 atteintes).

Cette différence se maintient à 1 an pour les patients traités par AGCS (81,82% vs 45,45% pour le groupe radiothérapie, et 25% pour le groupe chimiothérapie seule). Cependant de nouveaux facteurs semblent être associés à une amélioration à 1 an tels que l'âge < 65 ans (58,33% versus 11,11% pour l'âge > 65 ans), et l'absence de perte de poids (66,67% versus 29,41% pour les patients ayant perdu du poids). Concernant l'étiologie des gammopathies, les patients ayant une MGCS semblent avoir une moindre amélioration par rapport aux patients présentant les autres pathologies tumorales.



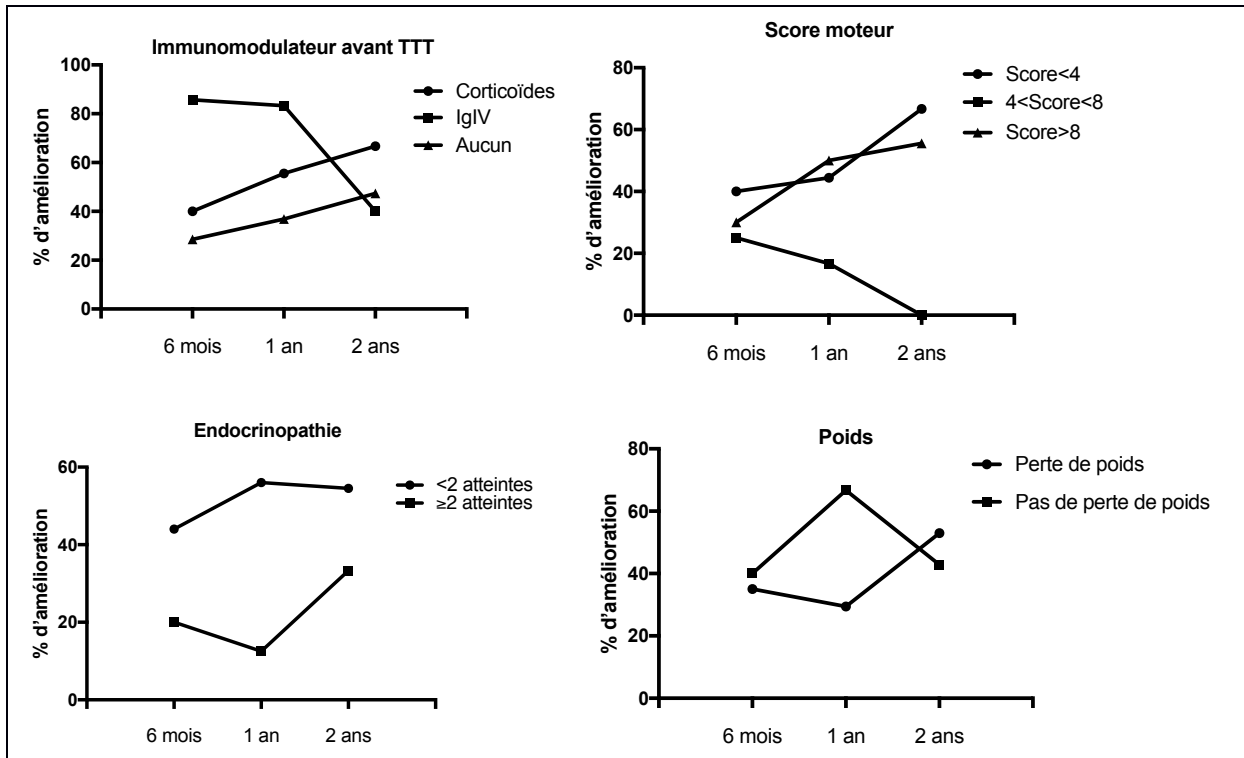
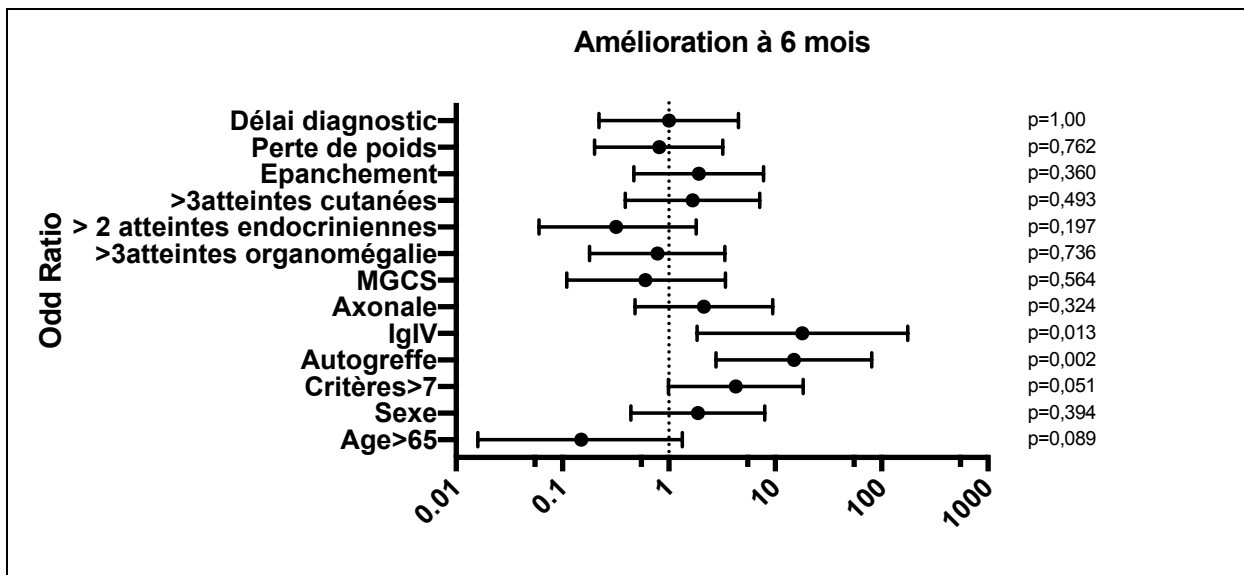


Figure 12 : Facteurs influençant le profil évolutif fonctionnel post traitement du syndrome de POEMS

Les pourcentages sont calculés par rapport au nombre de patients total du groupe.



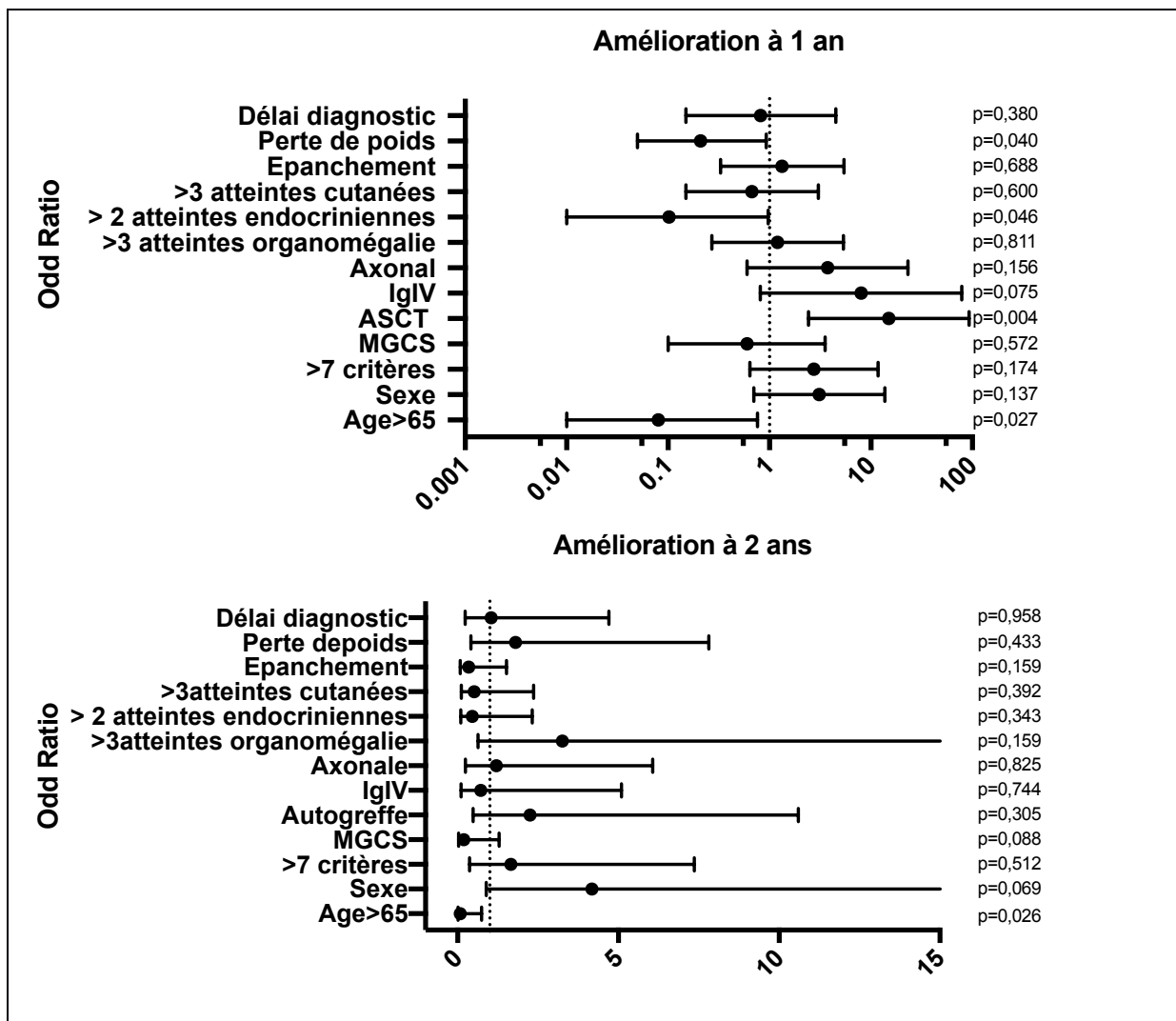


Figure 13 : Illustrations des odds ratio évaluant l’amélioration à 6 mois et 1 an dans les sous-groupes préalablement définis.

Calcul des odds ratio et des intervalles de confiance (Méthode Woolf) sur la plateforme Aly-abbara.com.

Utilisation du test de comparaison des fréquences Khi2 avec le logiciel GraphPrism.

Les analyses statistiques, illustrées dans la figure 13, confirment ces données. En effet, à 6 mois post-traitement, le fait d’avoir reçu des immunoglobulines intraveineuses avant le traitement anti-cancéreux (OR : 18 IC95 : 1,84-176,56 ; p=0,013), et le fait d’être traité par AGCS (OR : 15 IC95 : 2,78-80,87 ; p=0,002) sont des facteurs de bon pronostic en analyse univarié. En analyse multivariée, le traitement par AGCS est toujours un facteur de bon pronostic (OR : 18,98 IC95 : 1,16-311,32 ; p=0,039)

À 1 an, 32 patients ont été évalués. En analyse univariée, les patients traités par AGCS sont toujours plus améliorés (OR : 15, IC95 : 2,42-93,01 ; p=0,004). La perte de poids (OR : 0,21 IC95 : 0,05-0,93 ; p=0,04), plus de 2 atteintes endocriniennes (OR : 0,10 IC95 : 0,01-0,96 ; p=0,046) et l’âge>65ans (OR : 0,08 IC95 : 0,01-0,76 ; p=0,03) sont des facteurs de mauvais pronostic. Il n’y a pas de significativité

retrouvée pour ces facteurs en analyse multivariée. Cependant, l'échantillon de patient est trop petit pour l'utilisation d'analyse multivariée.

À 2 ans, sur 31 patients évalués, seul l'âge semble influencer favorablement le pronostic, comme à 6 mois et un 1 an en analyse univariée (OR : 0,08 ; IC95 : 0,01-0,74 ; $p=0,026$) et multivariée (OR : 0,02 ; IC95 : 0,02 IC95 : 0,00-0,47 ; $p=0,02$). Il n'y a aucune amélioration clinique observée dans le groupe de patient ayant un score moteur entre 4 et 8. Il est donc impossible de calculer l'odds ratio. Cependant un test de Khi2 met en évidence une différence significative entre le groupe de patients avec un score entre 4 et 8 et les autres patients ($p=0,0093$)

Discussion

Caractéristiques de la neuropathie

Notre étude confirme la description clinique rapportée dans la littérature. Le syndrome de POEMS est responsable d'une neuropathie sensitivo-motrice à prédominance motrice, longueur dépendante et le plus souvent mixte sur le plan électrophysiologique, axonale et démyélinisante.

Comparativement aux 3 premières séries de patients (13, 14, 15), les patients ont un âge similaire d'une cinquantaine d'année et un ratio Homme/Femme comparable. Contrairement aux séries françaises et américaines, il n'y avait pas de surreprésentation de la chaîne lourde IgA. Les atteintes de l'acronyme sont situées dans les fourchettes de pourcentages publiées dans la synthèse de fréquence des symptômes de Dispenzieri (57) (Figure 4).

Nous savons qu'il s'agit d'une neuropathie pouvant être responsable d'un véritable état grabataire. Il était donc judicieux d'avoir recours à un score de dépendance tel que le score mRS pour quantifier la perte fonctionnelle, plus représentative du ressenti du patient et de sa qualité de vie. Rares sont les études qui ont caractérisé le niveau de dépendance des patients de façon détaillée. Nous avons, dans ce travail, mis en évidence que le score mRS moyen était de $2,67 \pm 1,10$. Les patients ont des troubles tels qu'ils ont besoin d'une aide technique à la marche.

Des scores cliniques plus spécifiques de l'atteinte nerveuse périphérique tels que l'ONLS ou le MRC auraient permis de caractériser de façon plus détaillée la neuropathie. Cependant, il s'agit d'une pathologie rare, ce qui limite le recueil formalisé et reproductible des données. Pour pallier aux manques d'informations, nous avons donc établi deux scores permettant de quantifier de manière simple l'atteinte sensitive et motrice. La neuropathie touchant essentiellement les membres inférieurs, le score moteur est basé essentiellement sur le testing des muscles de cette région. Ce score simple, facilement reproductible bien que manquant de précision, était bien corrélé au score de dépendance fonctionnelle (Figure 7).

D'un point de vue électrique, le caractère longueur dépendant est bien mis en évidence avec notamment une perte axonale et une atteinte démyélinisante plus sévère aux membres inférieurs, comme décrite dans la littérature (93).

L'analyse anatomopathologique retrouve une atteinte concordante avec l'examen électrique en mettant en évidence une atteinte axonale (70%) et démyélinisante (50%). Les lamelles de myélines non compactées, caractéristiques du syndrome de POEMS ne sont pas rapportées dans notre série de patients alors que Ohnishi rapportait 50% de patients touchés (21).

Amélioration fonctionnelle

Malgré la diminution progressive du mRS au cours du temps, nous ne parvenons pas à mettre en évidence d'amélioration significative sur le score mRS car il s'agit de moyenne. Seuls 47% des patients s'améliorent à 2 ans et 44% des patients sont décédés dans les 5 années post-traitement. Il s'agit donc d'une pathologie potentiellement grave. Cependant, lorsqu'ils sont améliorés, les patients gardent le bénéfice du traitement sur les deux ans. Les patients améliorés après traitement à 1 an seraient capables de marcher sans aide technique. Le score mRS semble être un marqueur pour évaluer l'évolution de la neuropathie.

Concernant la rapidité d'évolution post-traitement, les patients traités par AGCS auraient une amélioration plus rapide dès 6 mois après traitement avec une stabilisation à 1 an. Les données manquantes à 2 ans ne permettent pas de déterminer le profil évolutif ultérieur. Cependant, cette amélioration moins nette à 2 ans pourrait correspondre à une diminution de l'efficacité de l'AGCS dans le syndrome de POEMS. En effet, 4 patients traités par AGCS (/15) ont fait une rechute. L'équipe de la Mayo Clinic rapporte 30% de rechute avec un temps médian de 42 mois post traitement (94). Les patients traités par radiothérapie auraient une amélioration dès 6 mois de traitement mais inférieure à celle obtenue avec l'AGCS (33,33% vs 71,43%). Cette amélioration se maintient à 1 an et 2 ans de suivi. Le traitement par chimiothérapie seule permet une amélioration plus lente, nulle à 6 mois (0%) mais avec une amélioration qui progresse à 1 an (25%) et 2 ans (37,50%). L'AGCS permet une amélioration 15 fois plus nette à 6 mois et à 1 an que les autres traitements confondus. Ce ratio ne se confirme pas à deux ans. Au total, les patients traités par AGCS semblent avoir une amélioration plus rapide et notable initialement mais ceux traités par chimiothérapie, malgré un profil de récupération fonctionnelle plus lent, semble atteindre une fréquence d'amélioration comparable à ceux traités par AGCS et radiothérapie à 2 ans post-traitement. Ce constat souligne la nécessité de surveiller les patients de façon régulière afin d'envisager une reprise thérapeutique.

Facteurs prédictifs d'amélioration

L'amélioration clinique semble moindre dans notre série de patient chez les patients présentant un risque surajouté de neuropathie périphérique.

En effet, notre travail met en évidence une moindre amélioration chez les patients de plus de 65 ans aux alentours de 10% à 6 mois, 1 an et 2 ans. En population générale, 7% des personnes âgées entre 65 ans et 74 ans ont une neuropathie périphérique sensitivo-motrice (95). Pour 72% de ces patients l'étiologie de la NP n'est pas retrouvée (96). Les vitesses de conduction motrice et sensitive diminuent de 10 m/s chez les sujets de plus de 60 ans. Il s'y associe une diminution d'amplitude (97). La densité des nerfs myélinisés et non myélinisés diminue en raison d'une dégénérescence axonale et une augmentation du collagène endoneural (98). Il faut souligner que ce groupe de patients « âgés » n'a pas été traité par AGCS car non indiqué chez ces patients fragiles ayant moins de ressources fonctionnelles et souvent poly-pathologiques (insuffisance cardiaque...).

La perte de poids de plus de 3 kg semble responsable d'une moins bonne amélioration à 1 an (29,41% d'amélioration versus 66,67% chez les patients n'ayant pas perdu de poids). Les complications liées à la perte de poids rapide ont été essentiellement décrites chez les personnes ayant eu une chirurgie bariatrique, chez qui un tiers des patients développeraient une neuropathie périphérique (99). Cette neuropathie peut être une polyneuropathie, une mononeuropathie, une atteinte radiculo-plexique (100). La perte de poids serait un facteur surajouté responsable de neuropathie chez les patients du syndrome de POEMS.

Les patients ayant moins de 2 atteintes endocriniennes semblent avoir une amélioration plus nette à 6 mois et 1 an. Parmi ces patients ayant plusieurs atteintes endocriniennes, 60 % avaient soit un diabète soit des troubles thyroïdiens. De même, ces deux pathologies sont pourvoyeuses de neuropathie périphérique, et donc peut-être d'une fragilité nerveuse plus importante. Il est difficile de déterminer la prévalence de la neuropathie périphérique due au diabète car la définition change en fonction des études. Elle varie entre 10% et 29% (89). Elle serait responsable dans 80% des cas d'une neuropathie longueur dépendante. Il s'agit le plus souvent d'une neuropathie sensitive. L'hypothyroïdie est une autre cause endocrinienne connue de neuropathie périphérique. Elle serait responsable de dégénérescence axonale et démyélinisante (101). Les 40% de patients n'ayant ni diabète ni troubles thyroïdiens avaient une dysfonction érectile dans 100% des cas associée soit à une atteinte gonadique soit à une gynécomastie. Nous avons pris le parti comme Dispenzieri (14) de classer les dysfonctions érectiles dans l'affection endocrinienne. Cependant, La dysfonction érectile peut être d'origine multiple. En dehors des causes endocriniennes (diabète, hypogonadisme,

hyperprolactinémie), elle peut être secondaire à la neuropathie, à une atteinte vasculaire, iatrogène, à l'insuffisance d'organe (poumon, foie, cardiaque), ou encore à une cause locale compressive (102).

Concernant le traitement de la neuropathie dans le syndrome de POEMS, la majorité des auteurs considère les traitements immunomodulateurs comme inefficaces. Effectivement, aucune efficacité n'avait été retrouvée chez les patients POEMS traités par IgIV (14). Cependant, les études ne se sont pas intéressées au devenir des patients ayant reçu un traitement par IgIV avant le traitement par AGCS. Notre travail montre que le fait d'avoir reçu des IgIV permettrait une amélioration plus rapide avec 85,71% d'amélioration à 6 mois versus 40% pour ceux ayant reçu des corticoïdes et 28,57% pour ceux n'ayant reçu aucun de ces deux traitements immunomodulateurs. Quarante-six pourcents des patients ayant reçu des IgIV, 60% de ceux ayant reçu des corticoïdes et 26,08% de ceux n'ayant reçu aucun de ces deux traitements immunomodulateurs ont été traités par AGCS. Cette amélioration peut être due à une plus grosse proportion de patients traités par AGCS dans le groupe IgIV. Cependant, la différence entre les groupes IgIV et corticoïdes soulève la question d'un effet potentialisateur des IgIV sur les effets du traitement anticancéreux.

Le profil évolutif des patients en fonction de leur score moteur montre que les patients avec une atteinte motrice sévère (score <4) ont une meilleure amélioration que les patients avec une atteinte modérée (score entre 4 et 8) à 6 mois, 1 an et 2 ans. On pourrait expliquer ce constat par un processus principalement axonal dans le groupe de patients ayant un score entre 4 et 8 ce qui entraîne une moins bonne récupération. En effet, 1/10 (10%) des patients du groupe score moteur <4 avait une atteinte purement axonale versus 4/11 (36,36%) pour les patients du groupe score entre 4 et 8. Concernant l'atteinte démyélinisante, il n'y avait pas de différence entre les deux groupes (3/11 (27%) pour un score entre 4 et 8 versus 3/10 (30%) pour un score <4.

Pistes thérapeutiques

L'AGCS, bien qu'efficace, semble être lié à un grand nombre de complications et particulièrement au syndrome de rejet (80). Le Lenalidomide, traitement anticancéreux utilisé dans le myélome, est intéressant en raison de l'absence de toxicité neurologique (contrairement au Bortezomib et la Thalidomide), de son effet contre la prolifération plasmocytaire et de son effet anti-VEGF. Une étude française toujours en cours s'intéresse à un traitement néoadjuvant à l'AGCS comprenant 2 cycles de Lenalidomide. Des résultats préliminaires montrent une amélioration rapide de la neuropathie (85).

Conclusion

Notre série de 36 patients est similaire à celles rapportées dans la littérature. La neuropathie périphérique est cliniquement sensitivo-motrice, longueur dépendante, douloureuse et évolutive ; électriquement mixte, axonale et démyélinisante. Elle est sévère, responsable d'une perte fonctionnelle avec un score mRS moyen à $2,67 \pm 1,10$ au diagnostic.

Le traitement de l'hémopathie permet une amélioration du score mRS dès 6 mois post traitement. Nos données confirment l'efficacité supérieure précoce de l'AGCS. Il est intéressant de noter une amélioration plus rapide chez les patients ayant reçu un traitement par IgIV avant la mise en place du traitement de l'hémopathie : cette donnée n'est pas rapportée dans la littérature, et l'explication physiopathologique pas forcément évidente. Les traitements par radiothérapie et chimiothérapie montrent une efficacité qui tend à être similaire mais plus tardive que l'AGCS.

L'amélioration semble moindre ou moins rapide chez les patients ayant d'autres facteurs de risques de neuropathie périphérique tels que l'âge supérieur à 65 ans, le diabète, l'hypothyroïdie, et la perte de poids. L'amélioration serait également moindre chez les patients avec une atteinte motrice modérée par rapport à ceux ayant une atteinte plus sévère. Cette amélioration plus rapide pourrait s'expliquer par un diagnostic posé plus rapidement chez les patients plus sévères qui seraient par conséquent traités plus rapidement.

En raison d'un taux non négligeable de morbi-mortalité immédiate, de rechute et de rejet suite à l'AGCS, de nouvelles pistes thérapeutiques sont avancées notamment le Lenalidomide connu pour son action anti-VEGF et anti-prolifération plasmocytaire. Cette molécule semble permettre une amélioration rapide de la neuropathie périphérique.

Ce travail souligne l'efficacité de l'AGCS mais aussi des autres traitements bien que moins rapides. Il existe un taux important de rechute (environ 30% des patients) avec un délai médian de 5 ans soulignant la nécessité d'une surveillance neurologique et hématologique prolongée. Les patients avec un plasmocytome solitaire traité par radiothérapie semblent avoir une récupération moins importante que les patients traités par AGCS. Un traitement adjuvant par auto-greffe pourrait être proposé chez ces patients.

Le syndrome de POEMS est probablement encore sous diagnostiqué car il s'agit d'une pathologie rare, avec un mécanisme physiopathologique peu connu et une présentation clinique relativement variable. Une bonne communication entre le clinicien et le biologiste est indispensable afin de mettre en évidence une GM dans un contexte de neuropathie périphérique et entre le neurologue et l'hématologue pour optimiser la prise en charge diagnostique, thérapeutique et la surveillance post-traitement.

Bibliographie

1. Kelly, J. J. Peripheral neuropathies associated with monoclonal proteins: A clinical review. *Muscle & Nerve* **8**, 138–150 (1985).
2. Kahn, S. N., Riches, P. G. & Kohn, J. Paraproteinaemia in neurological disease: incidence, associations, and classification of monoclonal immunoglobulins. *Journal of Clinical Pathology* **33**, 617–621 (1980).
3. Nobile-Orazio, E. et al, Peripheral neuropathy in monoclonal gammopathy of undetermined significance: prevalence and immunopathogenetic studies, *Acta Neurology* **85**, 383–390 (1992)
4. Osby L et al. Benign monoclonal gammopathy and peripheral neuropathy, *British Journal Haematology* **51**, 531–539 (1982)
5. Vrethem, M., Larsson, B., von Schenck, H. & Ernerudh, J. Immunofixation superior to plasma agarose electrophoresis in detecting small M-components in patients with polyneuropathy. *Journal of the Neurological Sciences* **120**, 93–98 (1993).
6. Joint Task Force of the EFNS and the PNS. European Federation of Neurological Societies/Peripheral Nerve Society Guideline* on management of paraproteinemic demyelinating neuropathies. Report of a Joint Task Force of the European Federation of Neurological Societies and the Peripheral Nerve Socie. *Journal of the Peripheral Nervous System* **15**, 185–195 (2010).
7. Magy L., Polyneuropathy associated with IgG/IgA monoclonal gammopathy: a clinical and electrophysiological study of 15 cases. *European Journal of Neurology* **10**, 677-685 (2003)
8. Silverstein A, Doniger DE. Neurologic complications of myelomatosis. *Archive Neurology* ;**9**:534-44 (1963).
9. Scheinker L. Myelom und Nervensystem: uber eine bishernicht beschrieben mit eigentumlichen Hautveran- derungen einhergehende Polyneuritis bei einem plama- zellularen myelom des sternums. *Dtsch Z Nervenheilkd* **147**:247-273 (1938).
10. Crow, R. S. Peripheral Neuritis in Myelomatosis. *British Medical Journal* **2**, 802–792 (1956).
11. Takatsuki K, Sanada Z. Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy and endocrine disorder: Clinical and laboratory features of 109 reported cases. *Jpm Journal of Clinical Oncology* **13**, 543–556 (1983).
12. Bardwick PA et al, Plasma cell dyscrasia with polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, and skin changes: the POEMS syndrome. Report on two cases and a review of the literature. *Medicine* **59**, 311–22 (1980)

13. Nakanishi T, Sobue I, Toyokura Y, Nishitani T, Kuroiwa Y, Satoyoshi E, et al. The crow-Fukase syndrome: a study of 102 cases in Japan. *Neurology*. **34**, 712–20 (1984)
14. Dispenzieri, A. POEMS syndrome: definitions and long-term outcome. *Blood* **101**, 2496–2506 (2003).
15. Soubrier, M. J. et al. POEMS syndrome: A study of 25 cases and a review of the literature. *The American Journal of Medicine* **97**, 543–553 (1994).
16. Miralles G. et al, Plasma-cell dyscrasia with polyneuropathy. The spectrom of POEMS syndrome. *The New England Journal of Medicine* **327**, 1910–1923.
17. Dispenzieri, A., Kourelis, T. & Buadi, F. POEMS Syndrome. *Hematology/Oncology Clinics of North America* **32**, 119–139 (2018).
18. Min, J.-H., Hong, Y.-H. & Lee, K.-W. Electrophysiological features of patients with POEMS syndrome. *Clinical Neurophysiology* **116**, 965–968 (2005).
19. Kelly JJ., Jr The electrodiagnostic findings in peripheral neuropathy associated with monoclonal gammopathy. *Muscle Nerve* **6**:504–509 (1983).
20. Koike, H. et al. Neuropathic pain correlates with myelinated fibre loss and cytokine profile in POEMS syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **79**, 1171–1179 (2008)
21. Ohnishi A Geographical patterns of neuropathy: Japan. In: Asbury AK, Gilliat RW (eds) *Peripheral nerve disorders*. 303–319 (1984)
22. Meijerink PH., Clinically distinct codon 69 mutations in major myelin protein zero in demyelinating neuropathies. *Annals of Neurology* **40**, 672-675 (1996)
23. Yoshikawa H., Uncompacted inner myelin lamellae in inherited tendency to pressure palsy, *Journal Neuropathology Exp Neurology* **50**, 649-657 (1991)
24. Vital, C. Crow-Fukase (POEMS) syndrome: a study of peripheral nerve biopsy in five new cases. *Journal of peripheral Nervous system* **8**, 136–44 (2003)
25. Jaccard, A. High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome. *Blood* **99**, 3057–3059 (2002).
26. Vallat, J. M., Magy, L., Richard, L., Sturtz, F. & Couratier, P. Contribution of electron microscopy to the study of neuropathies associated with an IgG monoclonal paraproteinemia. *Micron* **39**, 61–70 (2008).
27. Saida K et al, Coagulation and vascular abnormalities in Crow-Fukase syndrome. *Muscle Nerve* **20**, 486-492 (1997)
28. Fernand J-P. et al, Monoclonal gammopathy of clinical significance: a novel concept with therapeutic implications. *Blood* **132**, 1478-1485 (2018)
29. Leung, N. et al. Monoclonal gammopathy of renal significance: when MGUS is no longer undetermined or insignificant. *Blood* **120**, 4292–4295 (2012).

30. Merlini, G. & Stone, M. J. Dangerous small B-cell clones. *Blood* **108**, 2520–2530 (2006).
31. Jaccard, A. POEMS Syndrome. *Hematology/Oncology Clinics of North America* **32**, 141–151 (2018).
32. Dispenzieri, A. Treatment of POEMS syndrome. *Current Treatment Options in Oncology* **5**, 249–57 (2004)
33. Dao, LN. *et al.* Bone marrow histopathology in POEMS syndrome: a distinctive combination of plasma cell, lymphoid, and myeloid finding in 87 patients. *Blood* **117**, 6438–6444 (2011)
34. Soubrier, M. Syndrome POEMS. *La Presse Médicale* **36**, 1676–1682 (2007).
35. Resnick D. The “rugger jersey” vertebral body. *Arthritis Rheum* **24**, 1191–1194 (1981)
36. Glazebrook, K., Guerra Bonilla, F. L., Johnson, A., Leng, S. & Dispenzieri, A. Computed tomography assessment of bone lesions in patients with POEMS syndrome. *European Radiology* **25**, 497–504 (2015).
37. Pan, Q., Li, J., Li, F., Zhou, D. & Zhu, Z. Characterizing POEMS Syndrome with 18F-FDG PET/CT. *Journal of Nuclear Medicine* **56**, 1334–1337 (2015).
38. Shibuya, K. *et al.* Detection of Bone Lesions by CT in POEMS Syndrome. *Internal Medicine* **50**, 1393–1396 (2011).
39. Shi, X.-F. *et al.* Multimodal imaging and clinical characteristics of bone lesions in POEMS syndrome. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine* **8**, 7467–7476 (2015)
40. Dispenzieri A. Diagnosis and treatment of POEMS syndrome. In Rajkumar SV, Kyle RA, Treatment of multiple myeloma and related disorders. Cambridge university press, 182-19 (2009)
41. Michel JL *et al.* POEMS syndrome : imaging od skeletal manifestations, a study of 8 cases, *Journal Radiology* **84**, 84393-84397 (2003)
42. Kyle, R. A. Multiple myeloma : review of 869 cases, *Mayo Clinic Proceedings* **50**, 29–40 (1975)
43. Misiunas, A., Niepomniszcze, H., Ravera, B., Faraj, G. & Faure, E. Peripheral Neuropathy in Subclinical Hypothyroidism. *Thyroid* **5**, 283–286 (1995).
44. Casper, C. The aetiology and management of Castleman disease at 50 years: translating pathophysiology to patient care. *British Journal of Haematology* **129**, 3–17 (2005).
45. Barete, S. *et al.* Skin Manifestations and Vascular Endothelial Growth Factor Levels in POEMS Syndrome: Impact of Autologous Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Archives of Dermatology* **146**, (2010).
46. Lipsker D. *et al.* The AESOP (adenopathy and extensive skin patch overlying a plasmacytoma) syndrome: report of 4 cases of a new syndrome revealing POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein, and skin changes) syndrome at a curable stage, *Medicine*, **82**, 51-59 (2003)

47. Hello, M. *et al.* Manifestations cutanées associées aux gammopathies monoclonales. *La Revue de Médecine Interne* **35**, 28–38 (2014).
48. Cui, R. T. *et al.* The characteristics of ascites in patients with POEMS syndrome. *Annals of Hematology* **92**, 1661–1664 (2013).
49. Montoriol, P. F., Cachin, F., Michel, J. L. & Soubrier, M. Two more cases of evaluation of POEMS syndrome using 18-FDG PET/CT. *European Journal of Radiology* **80**, 861–864 (2011).
50. Nakamoto Y *et al.*, A spectrum of clinicopathological features of nephropathy associated with POEMS syndrome, *Nephrology dialysis transplantation* **14**, 2370-2378 (1999)
51. Lesprit, P. *et al.* Pulmonary Hypertension in POEMS Syndrome. *American Journal Respiratory Critical Care Medicine* **157**, 907-911 (1998).
52. Dispenzieri, A. POEMS syndrome. *Blood Reviews* **21**, 285–299 (2007).
53. Kang, K. *et al.* POEMS Syndrome Associated With Ischemic Stroke. *Archives of Neurology* **60**, 745 (2003).
54. Dispenzieri, A. POEMS syndrome: 2011 update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* **86**, 591–601 (2011).
55. Li J. *et al.*, Clinical characteristics and long-term outcome of patients with POEMS syndrome in China. *Annals Hematoly* **90**, 818-826 (2011)
56. Chong, S. T., Beasley, H. S. & Daffner, R. H. POEMS syndrome: radiographic appearance with MRI correlation. *Skeletal Radiology* **35**, 690–695 (2006).
57. Dispenzieri, A. POEMS syndrome: Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* **90**, 12 (2015).
58. D’Souza, A. *et al.* The utility of plasma vascular endothelial growth factor levels in the diagnosis and follow-up of patients with POEMS syndrome. *Blood* **118**, 4663–4665 (2011).
59. Scarlato, M. *et al.* Polyneuropathy in POEMS syndrome: role of angiogenic factors in the pathogenesis. *Brain* **128**, 1911–1920 (2005).
60. Dyck, P. J., Engelstad, J. & Dispenzieri, A. Vascular endothelial growth factor and POEMS. *Neurology* **66**, 10–12 (2006).
61. Soubrier, M. *et al.* Growth factors in POEMS syndrome: Evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor. *Arthritis & Rheumatism* **40**, 786–787 (1997).
62. Gherardi R. *et al.* Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome. *Blood* **87**, 1458–1465 (1996)
63. Kanai, K. *et al.* Markedly upregulated serum interleukin-12 as a novel biomarker in POEMS syndrome. *Neurology* **79**, 575–582 (2012).

64. Hyman, BT. Multiple myeloma with polyneuropathy and coagulopathy. A case report of the polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin change (POEMS) syndrome. *Archives of internal medicine* **146**, 993–4 (1986)
65. Pruzanski, W. Takatsuki syndrome: A reversible multisystem plasma cell dyscrasia. *Arthritis & Rheumatism* **29**, 1534–1535 (1986).
66. Senger, DR. Tumor cells secrete a vascular permeability factor that promotes accumulation of ascites fluid. *Science* **219**, 983–5 (1983)
67. Ferrara, N. & Henzel, W. J. Pituitary follicular cells secrete a novel heparin-binding growth factor specific for vascular endothelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications* **161**, 851–858 (1989).
68. Hashiguchi, T. Highly concentrated vascular endothelial growth factor in platelets in Crow-Fukase syndrome. *Muscle Nerve* **23**, 1051–6 (2000)
69. Matsumoto K. et Ema M. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumoures. *Journal of Biochemistry Advance* **156**, 1–10 (2014)
70. Humeniuk, M. S. *et al.* Outcomes of patients with POEMS syndrome treated initially with radiation. *Blood* **122**, 68–73 (2013).
71. Wong, V. A. & Wade, N. K. POEMS syndrome: an unusual cause of bilateral optic disk swelling. *American Journal of Ophthalmology* **126**, 452–454 (1998).
72. Hogan, W. *et al.* Successful treatment of POEMS syndrome with autologous hematopoietic progenitor cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* **28**, 305–309 (2001).
73. Soubrier M. *et al*, Successful use of autologous bone marrow transplantation in treating a patient with POEMS syndrome. *Bone Marrow Transplant* **30**, 61-62 (2002)
74. D’Souza, A. *et al.* Long-term outcomes after autologous stem cell transplantation for patients with POEMS syndrome (osteosclerotic myeloma): a single-center experience. *Blood* **120**, 56–62 (2012).
75. Dispenzieri, A. POEMS syndrome: 2014 Update on diagnosis, risk-stratification, and management. *American Journal of Hematology* **89**, 213–223 (2014).
76. Dispenzieri, A. Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature. *Blood* **104**, 3400–3407 (2004).
77. Attal M, Harousseau JL, Stoppa AM, *et al.* A prospective, randomized trial of autologous bone marrow transplantation and chemotherapy in multiple myeloma. Intergroupe Francais du Myelome, *The New England Journal of Medicine* **335**, 91-97 (1996).

78. Gronier, S. *et al.* Efficacité à moyen terme de l'autogreffe de cellules souches hématopoïétiques périphériques sur la polyneuropathie du syndrome POEMS : expérience chez 5 cas. *Revue Neurologique* **170**, 37–45 (2014).
79. Karam, C. *et al.* Polyneuropathy improvement following autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Neurology* **84**, 1981–1987 (2015).
80. Dispenzieri, A. *et al.* Peripheral blood stem cell transplant for POEMS syndrome is associated with high rates of engraftment syndrome. *European Journal of Haematology* **80**, 397–406 (2008).
81. Jouve, P., Humbert, M., Chauveheid, M.-P., Jaïs, X. & Papo, T. POEMS syndrome-related pulmonary hypertension is steroid-responsive. *Respiratory Medicine* **101**, 353–355 (2007).
82. Sekiguchi, Y. *et al.* Ambiguous effects of anti-VEGF monoclonal antibody (bevacizumab) for POEMS syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **84**, 1346–1348 (2013).
83. He, H., Fu, W., Du, J., Jiang, H. & Hou, J. Successful treatment of newly diagnosed POEMS syndrome with reduced-dose bortezomib based regimen. *British Journal of Haematology* **181**, 126–128 (2018).
84. Nakaseko, C. Autologous stem cell transplantation for POEMS syndrome. *Clinical Lymphoma, Myeloma and Leukemia* **14**, 21–3 (2014)
85. Jaccard A, et al. A prospective phase II trial of lenalidomide and dexamethasone (LEN-DEX) in POEMS syndrome. *Blood* **124**, 36 (2014)
86. Kuwabara, S. *et al.* Treatment for POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M-protein, and skin changes) syndrome. in *Cochrane Database of Systematic Reviews* (ed. The Cochrane Collaboration) (John Wiley & Sons, Ltd, 2008).
87. Isole, S. *et al.* POEMS syndrome with Guillan-Barre syndrome-like acute onset: a case report and review of neurological progression in 30 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **82**, 678–680 (2011).
88. Bouchard, C. Clinicopathologic findings and prognosis of chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Neurology* **52**, 498–503 (1999)
89. Said, G. & Krarup, C. Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. in *Handbook of Clinical Neurology* **115**, 403–413 (Elsevier, 2013).
90. Dyck, P. J., Chronic inflammatory polyradiculoneuropathy. *Mayo Clinic Proceedings* **50**, 621–37 (1975).
91. McCombe, P. A., Chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. A clinical and electrophysiological study of 92 cases. *Brain* **110**, 1617–30 (1987)

92. Nasu, S. *et al.* Different neurological and physiological profiles in POEMS syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **83**, 476–479 (2012).
93. Mauermann, M. L. *et al.* Uniform demyelination and more severe axonal loss distinguish POEMS syndrome from CIDP. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **83**, 480–486 (2012).
94. Kourelis, T. V. *et al.* Risk factors for and outcomes of patients with POEMS syndrome who experience progression after first-line treatment. *Leukemia* **30**, 1079–1085 (2016).
95. Franklin, G. M. Sensory neuropathy in non-insulin-dependent diabetes mellitus. The San Luis Valley Diabetes Study. *American Journal of Epidemiology* **131**, 633–43 (1990)
96. George, J et Twomey J.A. Causes of polyneuropathy in the elderly. *Age and Ageing* **15**, 247–249 (1986)
97. Kimura J. Nerve conduction and needle electromyography. In: Dyck PJ, Thomas PK, editors. *Peripheral neuropathy, 4th ed. Vol. 1*. Philadelphia: Elsevier 899–970. (2005)
98. Said, G. *et al.* Nerve granulomas and vasculitis in sarcoid peripheral neuropathy : A clinicopathological study of 11 patients. *Brain* **125**, 264–275 (2002)
99. Juhasz-Pocsine, K., Rudnicki, S. A., Archer, R. L. & Harik, S. I. Neurologic complications of gastric bypass surgery for morbid obesity. *Neurology* **68**, 1843–1850 (2007).
100. Thaisetthawatkul P. A controlled study of peripheral neuropathy after bariatric surgery. *Neurology* **63**, 1462–70 (2004)
101. Swanson K., Neurologic aspects of thyroid dysfunction. *Mayo clinic production* **56**, 504-512 (1981)
102. Shamloul, R. & Ghanem, H. Erectile dysfunction. *The Lancet* **381**, 153–165 (2013).
103. Dispenzieri, A. POEMS syndrome: 2017 Update on diagnosis, risk stratification, and management. *American Journal of Hematology* **92**, 814–829 (2017).

Liste des abréviations

AESOP: Adenopathy and Extensive Skin Patch Overlying a Plasmacytoma

AL : Amylose à chaînes légères

AGCS : Autogreffe de cellules souches périphériques

AVC : Accident vasculaire cérébral

CANOMAD : Neuropathie ataxiante chronique avec ophtalmoplégie, IgM agglutinine froide et anticorps disialylé

EFNS: European Federation of Neurological Societies

ENMG: Electro-neuro-myogramme

Flk1: Fetal liver kinase 1

Flt1: FMS related tyrosine kinase 1

GM : Gammopathie monoclonale

IRM : Imagerie par résonance magnétique

Kg : kilogramme

MAG: Myelin-associated glycoprotein

MGCS: Monoclonal gammopathy of clinical significance

MGUS : Gammopathie monoclonale de signification indéterminée

MRC: Medical Research Council

mRS: Score de Rankin modifié

NP : Neuropathie périphérique

ONLS : Overall Neuropathy Limitation Scale

PEP : Polyneuropathie, Endocrinopathie, dyscrasie Plasmocytaire

PIDC : Polyradiculoneuropathies inflammatoires démyélinisantes

PGAM : Potentiel global d'action musculaire

PLGF : Facteur de croissance placentaire

PNS : Peripheral Nerve Society

POEMS : Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, Gammopathie Monoclonale et Atteintes cutanées

SPE : sciatique poplitée externe

TNF α : Tumor Necrosis Factor alpha

VCM: Vitesse de conduction motrice

VEGF: Vascular endothelial growth factor elevation

Annexes

Annexes 1 : Investigation d'une gammopathie monoclonale. : Recommandations EFNS/PNS (6)

The following should be considered in patients with a paraprotein:

1. Serum immunofixation electrophoresis
2. Physical examination for peripheral lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, macroglossia, and signs of POEMS syndrome (see section on the Other Neuropathy Syndromes Associated with Paraproteinemia)
3. Full blood count, renal and liver function, calcium, phosphate, erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, uric acid, beta 2-microglobulin, lactate dehydrogenase, rheumatoid factor, and serum cryoglobulins
4. Total IgG, IgA, and IgM concentrations
5. Serum free light chains
6. Random urine collection for the detection of Bence-Jones protein (free light chains), and, if positive, 24-h urine collection for protein quantification
7. Radiographic X-ray skeletal survey (including skull, pelvis, spine, ribs, and long bones) to look for lytic or sclerotic lesions. Part or all of this may be replaced by CT, which is more sensitive but involves greater radiation exposure except where low-dose whole body CT is available. If the index of suspicion is high, CT and/or MRI of the spine, pelvis, or whole body, and perhaps whole body FDG-PET/CT, may be considered
8. Ultrasound or CT of chest, abdomen, and pelvis (to detect lymphadenopathy, hepatosplenomegaly, or malignancy)
9. Serum VEGF levels if POEMS syndrome suspected
10. Consultation with a hematologist and consideration of bone marrow examination

CT, computed tomography; FDG, F18-fluorodeoxyglucose; Ig, immunoglobulin; MRI, magnetic resonance imaging; PET, positron emission tomography; POEMS, Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, Monoclonal gammopathy and Skin changes; VEGF, vascular endothelial growth factor.

Annexe 2 : Critères du syndrome POEMS (Classification de Dispenzieri2003) (14)

Table 1. Criteria for the diagnosis of POEMS syndrome*

Major criteria	Polyneuropathy Monoclonal plasmaproliferative disorder
Minor criteria	Sclerotic bone lesions† Castleman disease† Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy) Edema (edema, pleural effusion, or ascites) Endocrinopathy (adrenal, thyroid,‡ pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic‡) Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, plethora, hemangiomas, white nails) Papilledema
Known associations	Clubbing Weight loss Thrombocytosis Polycythemia Hyperhidrosis
Possible associations	Pulmonary hypertension Restrictive lung disease Thrombotic diatheses Arthralgias Cardiomyopathy (systolic dysfunction) Fever Low vitamin B ₁₂ values Diarrhea

POEMS indicates polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes.

*Two major criteria and at least 1 minor criterion are required for diagnosis.

†Osteosclerotic lesion or Castleman disease is usually present.

‡Because of the high prevalence of diabetes mellitus and thyroid abnormalities, this diagnosis alone is not sufficient to meet this minor criterion.

Annexe 3 : Critères du syndrome de POEMS : Classification de 2015 (56)

Mandatory major criteria	1. Polyneuropathy (typically demyelinating)
	2. Monoclonal plasma cell-proliferative disorder (almost always λ)
Other major criteria (one required)	3. Castleman disease ^a
	4. Sclerotic bone lesions
	5. Vascular endothelial growth factor elevation
Minor criteria	6. Organomegaly (splenomegaly, hepatomegaly, or lymphadenopathy)
	7. Extravascular volume overload (edema, pleural effusion, or ascites)
	8. Endocrinopathy (adrenal, thyroid, ^b pituitary, gonadal, parathyroid, pancreatic ^b)
	9. Skin changes (hyperpigmentation, hypertrichosis, glomeruloid hemangiomas, plethora, acrocyanosis, flushing, white nails)
	10. Papilledema
Other symptoms and signs	11. Thrombocytosis/polycythemia ^c
	Clubbing, weight loss, hyperhidrosis, pulmonary hypertension/restrictive lung disease, thrombotic diatheses, diarrhea, low vitamin B ₁₂ values

POEMS, polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes.

The diagnosis of POEMS syndrome is confirmed when both of the mandatory major criteria, one of the three other major criteria, and one of the six minor criteria are present.

^a There is a Castleman disease variant of POEMS syndrome that occurs without evidence of a clonal plasma cell disorder that is not accounted for in this table. This entity should be considered separately.

^b Because of the high prevalence of diabetes mellitus and thyroid abnormalities, this diagnosis alone is not sufficient to meet this minor criterion.

^c Approximately 50% of patients will have bone marrow changes that distinguish it from a typical MGUS or myeloma bone marrow [39]. Anemia and/or thrombocytopenia are distinctively unusual in this syndrome unless Castleman disease is present.

Annexe 4 : Surveillance recommandée (17)

Table 3 Recommended minimum testing			
Test	Baseline	Every 3–6 mo	Yearly
Neurologic			
Detailed neurologic history (numbness, pain, weakness, balance, orthostasis) and examination (including fundoscopic examination)	X	X ^a	X
Electrophysiologic study (nerve conduction studies)	X	X ^a	X
Sural nerve biopsy	X ^d	—	—
Organomegaly/Lymphadenopathy/Extravascular Volume Overload			
Physical examination and CT scan documenting lymphadenopathy, organomegaly, ascites, pleural effusions, and edema	X	X ^b	X ^b
Endocrinopathy			
History regarding menstrual and sexual function	X	X	X
Testosterone, estradiol, fasting glucose, glycosylated hemoglobin, thyroid-stimulating hormone, parathyroid hormone, prolactin, serum cortisol, luteinizing hormone	X	X ^b	X ^b
Follicle-stimulating hormone, adrenocorticotropin hormone, Cortrosyn stimulation test	X ^d	X ^b	X ^b
Hematologic			
Serum protein electrophoresis and immunofixation	X	X	X
Affected quantitative immunoglobulin	X	X ^d	X
Complete blood count (hemoglobin, platelets)	X	X	X
24-h urine total protein, electrophoresis, and immunofixation	X	—	X
Vascular endothelial growth factor	X	X	X
Bone marrow aspirate and biopsy (test for kappa/lambda by immunohistochemistry)	X	X ^c	—
Skin			
History and physical with attention to skin pigment, thickening, and texture; body hair quantity and texture; color of distal extremities; and development of cherry angiomas	X	X	X
Sclerotic Bone Lesions			
CT body bone windows and/or PET/CT	X	—	X ^d
Pulmonary Function			
Pulmonary function tests	X	X ^b	X ^b
Echocardiography to assess right ventricular systolic and pulmonary artery pressures	X	X ^b	X ^b

^a At 6 months and then yearly.

^b Only if affected.

^c Only to document complete response.

^d As clinically indicated.

Modified from Dispenzieri A. POEMS syndrome: update on diagnosis, risk-stratification, and management. *Am J Hematol* 2015;90(10):954; with permission.

Annexe 5 : Critères de réponses au traitement (103)

Parameter	Evaluable	Complete response	Improvement	Progression ^a
Plasma VEGF	2× ULN	Normal ^b	50% reduction from baseline ^b	50% increase from lowest level
Hematologic	M-spike 0.5 g/dl, ^c 1.0 g/dL ^{d,e}	Negative serum and urine IFE and bone marrow ^b	50% reduction of M-spike from baseline ^f	25% increase from lowest level, which must be >0.5 g/dL
PET/CT	At least one lesion with FDG SUV _{max} ^g	No FDG uptake	50% reduction in sum of SUV _{max} ^g	30% increase of sum of SUV _{max} ^g from lowest level, which must be at least 4 SUV _{max} ^g OR appearance of new FDG avid lesion
mNIS +7 _{POEMS}	All patients	...	↓ 15% change from baseline (a minimum of 10 points)	↑ 15% change from lowest value (a minimum of 10 points)
Ascites/effusion/edema	Present	Absent	Improved by 1 CTCAE grade from baseline	Worsened by 1 CTCAE grade from lowest grade
ECHO RVSP	≥40 mm Hg	...	<40 mm Hg	
Papilledema	Present		Absent	Worsening by 1 CTCAE grade
DLCO	<70% predicted	≥70% predicted	...	Worsening by 1 CTCAE grade

Abbreviations: IFE, immunofixation; ECHO RVSP, echocardiogram right ventricular systolic pressure; DLCO, diffusing capacity of carbon monoxide.

^aAny progression event (VEGF, hematologic, or clinical) will be considered progression, assuming change is attributable to disease and not an adverse event. To document progression, option exists for repeating value. If confirmed, progression date is first date of suspected progression.

^bFor VEGF and M-spike and IFE response documentation, blood values need to be repeated for verification.

^cFor VGPR evaluable.

^dFor PR evaluable.

^eQuantitative IgA is acceptable surrogate for M-spike for proteins migrating in the beta region.

^fVGPR is defined as no measurable monoclonal protein on serum or urine electrophoresis, but positive IFE.

^gBy body weight.

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis à exercer la médecine, en présence des maîtres de cette école et de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité qui la régissent.

Mon premier souci sera, de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous les éléments physiques et mentaux, individuels collectifs et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients de décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer leurs consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai influencer ni par la recherche du gain ni par la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers.

Et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances, sans acharnement.

Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission.

Que je sois modéré en tout, mais insatiable de mon amour de la science.

Je n'entreprendrai rien qui ne dépasse mes compétences ; je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses,

Que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque.

Nom et Prénom : DESCHAMPS Nathalie

Sujet de la thèse : Le syndrome de POEMS : Caractérisation de la neuropathie et devenir post traitement chez 36 patients.

Thèse : Médecine, Université des Antilles, Année 2019

Qualification : Médecine Spécialisée en Neurologie

Numéro d'identification : 2019ANTI046

Mots clés : POEMS, VEGF, Neuropathie, Autogreffe, Rankin

Introduction : La polyneuropathie dans le syndrome de POEMS (Polyneuropathie, Organomégalie, Endocrinopathie, Gammopathie Monoclonale et Atteintes cutanées) a rarement été décrite en détail. Ici, nous décrivons les caractéristiques de la neuropathie dans une large série de patient, et essayons d'identifier des facteurs pronostics.

Méthodes : Dans cette étude rétrospective monocentrique, nous avons analysé les caractéristiques cliniques et neurophysiologiques (au diagnostic, à 6 mois, à 1 an et 2 ans du traitement) des patients atteints du syndrome de POEMS adressés au CHU de Bicêtre entre 1980 et 2017. Le critère d'évaluation principal était l'évolution du score de Rankin modifié (mRS)

Résultats : 36 patients (Age moyen au diagnostic : 54 ans, 58% d'hommes) ont été analysés. Le diagnostic hématologique était une gammopathie monoclonale avec signification clinique dans 33% des cas, un plasmocytome solitaire dans 36% des cas. Le mRS moyen au diagnostic était de $2,67 \pm 1,10$. La neuropathie était cliniquement et électriquement sensitivo-motrice, longueur dépendante et sévère (58% des patients avaient un $mRS \geq 3$). L'étude de la conduction nerveuse montrait une atteinte mixte axonale et démyélinisante dans 46% des cas, une forme axonale pure dans 26% des cas, une forme démyélinisante pure dans 29% des cas. Quarante-deux pourcents des patients ont été traités par autogreffe de cellules souches périphériques (AGCS), 33% ont eu une radiothérapie, 22% une chimiothérapie seule. À 1 an post-traitement, 47% des patients avaient une amélioration. L'âge supérieur à 65 ans et la perte de poids étaient des facteurs de mauvais pronostics (respectivement $p=0,027$ et $p=0,040$). Les patients traités par AGCS étaient améliorés dans 82% des cas alors que les patients traités par radiothérapie l'étaient dans 45% des cas. L'AGCS était associé à un bon pronostic (OR : 15, IC95 : 2,42-93,01, $p=0,004$).

Conclusion : La neuropathie dans le syndrome de POEMS est sévère, rapidement progressive, longueur dépendante, et dans la majorité des cas mixte, axonale et démyélinisante. L'âge supérieur à 65 ans et la perte de poids sont des facteurs de mauvais pronostic alors que le traitement par ASCT est un facteur de bon pronostic.

Jury : Président : Pr ADAMS David

Juges : Pr LANNUZEL Annie

: Pr ECHANIZ-LAGUNA Andoni

: Dr CASTILLA-LLORENTE Cristina

Directrice de thèse : Dr NOT Adeline

Adresse :

-