



كلية الطب  
والصيدلة - مراكش  
FACULTÉ DE MÉDECINE  
ET DE PHARMACIE - MARRAKECH

ANNEE 2016

THESE N°177

**POEMS syndrome :**  
**étude de deux cas historiques**  
**et revue de la littérature**

**THESE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 31 / 10 / 2016

PAR

**M. AZERK Redwan**

Né le 16 Octobre 1988 à Zagora

**POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MÉDECINE**

**Mots clés**

POEMS syndrome – Dyscrasie plasmocytaire.

**JURY**

**Mme. L. ESSAADOUNI**

Professeur de Médecine Interne

**PRESIDENT**

**M. H. QACIF**

Professeur agrégé de Médecine Interne

**RAPPORTEUR**

**M. M. ZYANI**

Professeur agrégé de Médecine Interne

**M. H. BAÏZRI**

Professeur agrégé d'endocrinologie et Maladies Métaboliques

**JUGES**

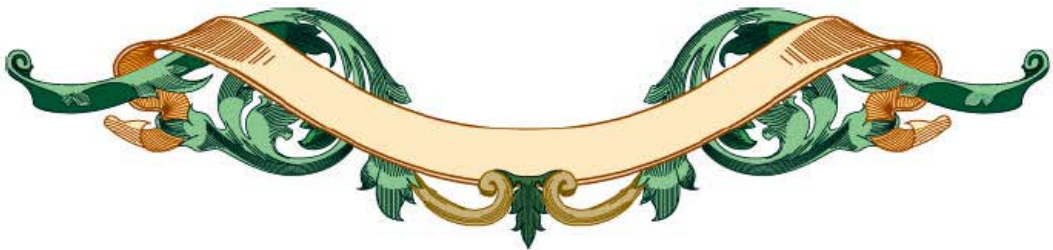
**M. R. RAFIK**

Professeur agrégé de Neurologie



بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

"رب أوزعني أن أشكر نعمتك  
التي أنعمت عليّ وعلى والديّ  
وأن أعمل صالحاً ترضاه  
وأصلح لي في ذريّتي  
إنّي تبنت إليك و إنّي من المسلمين"  
صدق الله العظيم





# *Serment d'hypocrate*

*Au moment d'être admis à devenir membre de la profession médicale, je m'engage solennellement à consacrer ma vie au service de l'humanité.*

*Je traiterai mes maîtres avec le respect et la reconnaissance qui leur sont dus.*

*Je pratiquerai ma profession avec conscience et dignité. La santé de mes malades sera mon premier but.*

*Je ne trahirai pas les secrets qui me seront confiés.*

*Je maintiendrai, par tous les moyens en mon pouvoir, l'honneur et les nobles traditions de la profession médicale.*

*Les médecins seront mes frères.*

*Aucune considération de religion, de nationalité, de race, aucune considération politique et sociale, ne s'interposera entre mon devoir et mon patient.*

*Je maintiendrai strictement le respect de la vie humaine dès sa conception.*

*Même sous la menace, je n'userai pas mes connaissances médicales d'une façon contraire aux lois de l'humanité.*

*Je m'y engage librement et sur mon honneur.*

**Déclaration Genève, 1948**





*LISTE*

*DES*

*PROFESSEURS*

**UNIVERSITE CADI AYYAD**  
**FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE**  
**MARRAKECH**

Doyens Honoraires : Pr. Badie Azzaman MEHADJI  
Pr. Abdelhaq ALAOUI YAZIDI

ADMINISTRATION

Doyen : Pr. Mohammed BOUSKRAOUI

Vice doyen à la Recherche et la Coopération : Pr. Ag. Mohamed AMINE

Vice doyen aux Affaires Pédagogiques : Pr. EL FEZZAZI Redouane

Secrétaire Générale : Mr. Azzeddine EL HOUDAIGUI

**Professeurs de l'enseignement supérieur**

<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>	<b>Nom et Prénom</b>	<b>Spécialité</b>
ABOULFALAH Abderrahim	Gynécologie-obstétrique	GHANNANE Houssine	Neurochirurgie
AIT BENALI Said	Neurochirurgie	KISSANI Najib	Neurologie
AIT-SAB Imane	Pédiatrie	KRATI Khadija	Gastro- entérologie
AKHDARI Nadia	Dermatologie	LMEJJATI Mohamed	Neurochirurgie
AMAL Said	Dermatologie	LOUZI Abdelouahed	Chirurgie – générale
ASMOUKI Hamid	Gynécologie-obstétrique B	MAHMAL Lahoucine	Hématologie - clinique
ASRI Fatima	Psychiatrie	MANSOURI Nadia	Stomatologie et chiru maxillo faciale
BENELKHAÏAT BENOMAR Ridouan	Chirurgie - générale	MOUDOUNI Said Mohammed	Urologie
BOUMZEBRA Drissi	Chirurgie Cardio-Vasculaire	MOUTAJ Redouane	Parasitologie

BOUSKRAOUI Mohammed	Pédiatrie A	MOUTAOUAKIL Abdeljalil	Ophtalmologie
CHABAA Laila	Biochimie	NAJEB Youssef	Traumato- orthopédie
CHELLAK Saliha	Biochimie- chimie	OULAD SAIAD Mohamed	Chirurgie pédiatrique
CHOULLI Mohamed Khaled	Neuro pharmacologie	RAJI Abdelaziz	Oto-rhino-laryngologie
DAHAMI Zakaria	Urologie	SAIDI Halim	Traumato- orthopédie
EL FEZZAZI Redouane	Chirurgie pédiatrique	SAMKAOUI Mohamed Abdenasser	Anesthésie- réanimation
EL HATTAOUI Mustapha	Cardiologie	SARF Ismail	Urologie
ELFIKRI Abdelghani	Radiologie	SBIHI Mohamed	Pédiatrie B
ESSAADOUNI Lamiaa	Médecine interne	SOUMMANI Abderraouf	Gynécologie- obstétrique A/B
ETTALBI Saloua	Chirurgie réparatrice et plastique	YOUNOUS Said	Anesthésie- réanimation
FINECH Benasser	Chirurgie – générale	ZOUHAIR Said	Microbiologie

### Professeurs Agrégés

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABKARI Imad	Traumato- orthopédie B	EL KHAYARI Mina	Réanimation médicale
ABOU EL HASSAN Taoufik	Anesthésie- réanimation	FADILI Wafaa	Néphrologie
ABOUCHADI Abdeljalil	Stomatologie et chir maxillo faciale	FAKHIR Bouchra	Gynécologie- obstétrique A
ABOUSSAIR Nisrine	Génétique	FOURAIJI Karima	Chirurgie pédiatrique B
ADALI Imane	Psychiatrie	HACHIMI Abdelhamid	Réanimation médicale
ADERDOUR Lahcen	Oto- rhino- laryngologie	HADEF Rachid	Immunologie
ADMOU Brahim	Immunologie	HAJJI Ibtissam	Ophtalmologie
AGHOUTANE El Mouhtadi	Chirurgie pédiatrique A	HAOUACH Khalil	Hématologie biologique
AISSAOUI Younes	Anesthésie - réanimation	HAROU Karam	Gynécologie- obstétrique B
AIT AMEUR Mustapha	Hématologie Biologique	HOCAR Ouafa	Dermatologie
AIT BENKADDOUR Yassir	Gynécologie- obstétrique A	JALAL Hicham	Radiologie
ALAOUI Mustapha	Chirurgie- vasculaire périphérique	KAMILI El Ouafi El Aouni	Chirurgie pédiatrique B

ALJ Soumaya	Radiologie	KHALLOUKI Mohammed	Anesthésie- réanimation
AMINE Mohamed	Epidémiologie- clinique	KHOUCHANI Mouna	Radiothérapie
AMRO Lamyae	Pneumo- phtisiologie	KOULALI IDRISSE Khalid	Traumato- orthopédie
ANIBA Khalid	Neurochirurgie	KRIET Mohamed	Ophtalmologie
ARSALANE Lamiae	Microbiologie - Virologie	LAGHMARI Mehdi	Neurochirurgie
ATMANE EI Mehdi	Radiologie	LAKMICH Mohamed Amine	Urologie
BAHA ALI Tarik	Ophtalmologie	LAOUAD Inass	Néphrologie
BASRAOUI Dounia	Radiologie	LOUHAB Nisrine	Neurologie
BASSIR Ahlam	Gynécologie- obstétrique A	MADHAR Si Mohamed	Traumato- orthopédie A
BELBARAKA Rhizlane	Oncologie médicale	MANOUDI Fatiha	Psychiatrie
BELKHOU Ahlam	Rhumatologie	MAOULAININE Fadl mrabih rabou	Pédiatrie
BEN DRISS Laila	Cardiologie	MATRANE Aboubakr	Médecine nucléaire
BENCHAMKHA Yassine	Chirurgie réparatrice et plastique	MEJDANE Abdelhadi	Chirurgie Générale
BENHIMA Mohamed Amine	Traumatologie - orthopédie B	MOUAFFAK Youssef	Anesthésie - réanimation
BENJILALI Laila	Médecine interne	MOUFID Kamal	Urologie
BENLAI Abdeslam	Psychiatrie	MSOUGGAR Yassine	Chirurgie thoracique
BENZAROUEL Dounia	Cardiologie	NARJISS Youssef	Chirurgie générale
BOUCHENTOUF Rachid	Pneumo- phtisiologie	NEJMI Hicham	Anesthésie- réanimation
BOUKHANNI Lahcen	Gynécologie- obstétrique B	NOURI Hassan	Oto rhino laryngologie
BOUKHIRA Abderrahman	Toxicologie	OUALI IDRISSE Mariem	Radiologie
BOURRAHOUEAT Aicha	Pédiatrie B	OUBAHA Sofia	Physiologie
BOURROUS Monir	Pédiatrie A	QACIF Hassan	Médecine interne
CHAFIK Rachid	Traumato- orthopédie A	QAMOUSS Youssef	Anesthésie- réanimation
CHERIF IDRISSE EL GANOUNI Najat	Radiologie	RABBANI Khalid	Chirurgie générale
DRAISS Ghizlane	Pédiatrie	RADA Noureddine	Pédiatrie A
EL BOUCHTI Imane	Rhumatologie	RAIS Hanane	Anatomie pathologique

EL HAOURY Hanane	Traumato-orthopédie A	RBAIBI Aziz	Cardiologie
EL MGHARI TABIB Ghizlane	Endocrinologie et maladies métaboliques	ROCHDI Youssef	Oto-rhino- laryngologie
EL ADIB Ahmed Rhassane	Anesthésie-réanimation	SAMLANI Zouhour	Gastro- entérologie
EL AMRANI Moulay Driss	Anatomie	SORAA Nabila	Microbiologie - virologie
EL ANSARI Nawal	Endocrinologie et maladies métaboliques	TASSI Noura	Maladies infectieuses
EL BARNI Rachid	Chirurgie- générale	TAZI Mohamed Illias	Hématologie- clinique
EL BOUIHI Mohamed	Stomatologie et chir maxillo faciale	ZAHLANE Kawtar	Microbiologie - virologie
EL HOUDZI Jamila	Pédiatrie B	ZAHLANE Mouna	Médecine interne
EL IDRISSE SLITINE Nadia	Pédiatrie	ZAOUI Sanaa	Pharmacologie
EL KARIMI Saloua	Cardiologie	ZIADI Amra	Anesthésie - réanimation

### Professeurs Assistants

Nom et Prénom	Spécialité	Nom et Prénom	Spécialité
ABDELFETTAH Youness	Rééducation et Réhabilitation Fonctionnelle	GHAZI Mirieme	Rhumatologie
ABIR Badreddine	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale	GHOZLANI Imad	Rhumatologie
ADALI Nawal	Neurologie	HAZMIRI Fatima Ezzahra	Histologie – Embryologie - Cytogénétique
ADARMOUCH Latifa	Médecine Communautaire (médecine préventive, santé publique et hygiène)	IHBIBANE fatima	Maladies Infectieuses
AIT BATAHAR Salma	Pneumo- phtisiologie	JANAH Hicham	Pneumo- phtisiologie
ALAOUI Hassan	Anesthésie - Réanimation	KADDOURI Said	Médecine interne
ARABI Hafid	Médecine physique et réadaptation fonctionnelle	LAFFINTI Mahmoud Amine	Psychiatrie
ARSALANE Adil	Chirurgie Thoracique	LAHKIM Mohammed	Chirurgie générale

ASSERRAJI Mohammed	Néphrologie	LAKOUICHMI Mohammed	Stomatologie et Chirurgie maxillo faciale
BAIZRI Hicham	Endocrinologie et maladies métaboliques	LOQMAN Souad	Microbiologie et toxicologie environnementale
BELBACHIR Anass	Anatomie-pathologique	MAHFOUD Tarik	Oncologie médicale
BELHADJ Ayoub	Anesthésie - Réanimation	MARGAD Omar	Traumatologie - orthopédie
BENHADDOU Rajaa	Ophtalmologie	MLIHA TOUATI Mohammed	Oto-Rhino - Laryngologie
BENNAOUI Fatiha	Pédiatrie	MOUHADI Khalid	Psychiatrie
BOUCHENTOUF Sidi Mohammed	Chirurgie générale	MOUHSINE Abdelilah	Radiologie
BOUKHRIS Jalal	Traumatologie - orthopédie	MOUZARI Yassine	Ophtalmologie
BOUZERDA Abdelmajid	Cardiologie	NADER Youssef	Traumatologie - orthopédie
BSISS Mohamed Aziz	Biophysique	NADOUR Karim	Oto-Rhino - Laryngologie
CHRAA Mohamed	Physiologie	NAOUI Hafida	Parasitologie Mycologie
DAROUASSI Youssef	Oto-Rhino - Laryngologie	OUEIAGLI NABIH Fadoua	Psychiatrie
DIFFAA Azeddine	Gastro- entérologie	REBAHI Houssam	Anesthésie - Réanimation
EL HAOUATI Rachid	Chiru Cardio vasculaire	SAJIAI Hafsa	Pneumo- phtisiologie
EL HARRECH Youness	Urologie	SALAMA Tarik	Chirurgie pédiatrique
EL KAMOUNI Youssef	Microbiologie Virologie	SAOUAB Rachida	Radiologie
EL KHADER Ahmed	Chirurgie générale	SERGHINI Issam	Anesthésie - Réanimation
EL MEZOUARI EI Moustafa	Parasitologie Mycologie	SERHANE Hind	Pneumo- phtisiologie
EL OMRANI Abdelhamid	Radiothérapie	TOURABI Khalid	Chirurgie réparatrice et plastique
ELQATNI Mohamed	Médecine interne	ZARROUKI Youssef	Anesthésie - Réanimation
FADIL Naima	Chimie de Coordination Bioorganique	ZIDANE Moulay Abdelfettah	Chirurgie Thoracique
FAKHRI Anass	Histologie- embryologie cytogénétique	ZOUIZRA Zahira	Chirurgie Cardio- Vasculaire



*DÉDICACES*

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut....*

*Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,*

*l'amour, Le respect, la reconnaissance...*

*Aussi, c'est tout simplement que ...*



*Je dédie cette Thèse...*

## ***A mes chers parents***

*À qui je dois tout, vous avez tout donné pour ma réussite, votre attention, votre affection et votre amour sans faille. C'est grâce à vous que j'ai pu poursuivre mes études sans difficultés.*

*Cependant, aucune expression orale ou écrite ne saurait déterminer le niveau de reconnaissance pour la bonne éducation de votre part qui est le meilleur héritage à préparer pour sa descendance. Que dieu, le tout puissant, vous donne longue vie et à moi la volonté de reconnaissance.*

## ***A mes chers sœurs et frères***

*Je vous dédie ce travail en témoignage de l'amour, de la tendresse et de la sincère affection que j'ai à votre égard. Je prie Dieu, le tout puissant, de vous accorder bonheur, santé, succès et de nous garder unis.*

## ***A mon cher ami, Docteur Zakaria Chahbi***

*Je te remercie de l'aide et le soutien que tu m'a apportés pour la réalisation de ce travail. Tu étais gentil et sympathique avec moi. Je prie Dieu, le tout puissant, de t'accorder bonheur et santé.*



*REMERCIEMENTS*

## ***A* notre maître et présidente de thèse**

Madame le professeur, Lamiaa ESSAADOUNI

*Vous nous avez fait grand honneur en acceptant aimablement la présidence de notre jury. Vos qualités professionnelles nous ont beaucoup marquées, mais encore plus votre gentillesse et sympathie. Veuillez accepter cher maître nos sincères remerciements et reconnaissance que nous vous témoignent.*

## ***A* notre maître et rapporteur de thèse**

Monsieur le professeur, Hassan QACIF

*Tout l'honneur nous revient de vous avoir comme directeur de thèse. Vos qualités humaines et pédagogiques, votre rigueur scientifique font de vous un maître exemplaire. Soyez rassuré de notre profonde gratitude et reconnaissance cher maître.*

## ***A* notre maître et juge de thèse**

Monsieur le professeur, Mohammed ZYANI

## ***A* notre maître et juge de thèse**

Monsieur le professeur, Hicham BAÏZRI

## ***A* notre maître et juge de thèse**

Monsieur le professeur, REDDA Rafik

*Nous vous remercions de nous avoir honorés par votre présence. Vous avez accepté aimablement de juger cette thèse. Cet honneur nous touche infiniment et nous tenons à vous exprimer notre profonde reconnaissance. Veuillez accepter, chers maîtres, dans ce travail, l'assurance de notre estime et notre profond respect.*



# *ABBREVIATIONS*



## Liste des abréviations

<b>ACTH</b>	: hormone corticotrope
<b>ADP</b>	: adénopathies
<b>AEG</b>	: altération de l'état général
<b>ANA</b>	: anticorps antinucléaires
<b>ATG</b>	: antithyroglobulines
<b>ATPO</b>	: antiperoxydases
<b>AVC</b>	: accident vasculaire cérébral
<b>DLCO</b>	: diffusion libre du monoxyde de carbone
<b>EFR</b>	: épreuves respiratoires fonctionnelles
<b>EMG</b>	: électromyogrammes
<b>EPP</b>	: électrophorèse des protéines plasmatiques
<b>FC</b>	: fréquence cardiaque
<b>FR</b>	: fréquence respiratoire
<b>HHV</b>	: Human Herpes Virus
<b>HPM</b>	: hépatomégalie
<b>IHC</b>	: immunohistochimie
<b>Ig</b>	: immunoglobulines
<b>IL</b>	: interleukine
<b>IR</b>	: insuffisance rénale
<b>IRM</b>	: imagerie par résonance magnétique
<b>LCR</b>	: liquide céphalorachidien
<b>LH</b>	: hormone lutéinisante
<b>MAG</b>	: Myelin Associated Glycoprotein
<b>MC</b>	: maladie de Castlemaine
<b>MI</b>	: membres inférieurs
<b>MS</b>	: membres supérieurs
<b>OMI</b>	: œdèmes des membres inférieurs
<b>PA</b>	: pression artérielle

**ROT** : réflexes ostéotendineux

**SD** : syndrome

**SPM** : splénomégalie

**TNF- $\alpha$**  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$

**VEGF** : Vascular Endothelial Growth Factor

**VS** : vitesse de sédimentation



*PLAN*

<b>INTRODUCTION</b> .....	<b>1</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES</b> .....	<b>3</b>
<b>RÉSULTATS</b> .....	<b>5</b>
I. Observation(1).....	<b>6</b>
1. Identité du patient.....	<b>6</b>
2. Motif d'hospitalisation.....	<b>6</b>
3. Antécédents.....	<b>6</b>
4. Histoire de la maladie.....	<b>6</b>
5. Examen physique.....	<b>7</b>
6. Synthèse clinique.....	<b>8</b>
7. Bilan para clinique.....	<b>8</b>
8. Synthèse clinico–paraclinique.....	<b>10</b>
9. Diagnostic.....	<b>11</b>
10. Eléments du pronostic.....	<b>11</b>
11. Prise en charge thérapeutique.....	<b>11</b>
12. Evolution.....	<b>12</b>
II. Observation(2).....	<b>12</b>
1. Identité du patient.....	<b>12</b>
2. Motif d'hospitalisation.....	<b>12</b>
3. Antécédents.....	<b>12</b>
4. Histoire de la maladie.....	<b>12</b>
5. Examen physique.....	<b>13</b>
6. Synthèse clinique.....	<b>14</b>
7. Bilan para clinique.....	<b>15</b>
8. Synthèse clinico–paraclinique.....	<b>17</b>
9. Diagnostic.....	<b>18</b>
10. Eléments du pronostic.....	<b>19</b>
11. Prise en charge thérapeutique.....	<b>19</b>
12. Evolution.....	<b>19</b>
<b>DISCUSSION</b> .....	<b>20</b>
I. Rappel physiopathologique du syndrome.....	<b>21</b>
1. Chaîne Lambda.....	<b>21</b>
2. Herpes virus humain 8.....	<b>21</b>
3. Cytokines pro–inflammatoires.....	<b>22</b>
II. données de la littérature.....	<b>22</b>
1. Symptomatologie.....	<b>22</b>
2. Critères diagnostiques.....	<b>33</b>
3. La relation de la Maladie de Castleman (et la variété POEMS dans Castleman) avec POEMS syndrome.....	<b>34</b>
4. Évolution et pronostic.....	<b>35</b>
5. Traitement.....	<b>35</b>

III. Discussion de nos résultats.....	37
1. Neuropathie.....	38
2. Organomégalie.....	38
3. Endocrinopathie.....	38
4. Composant monoclonal.....	39
5. Manifestations cutanées.....	40
6. Surcharge extravasculaire.....	40
7. Autres manifestations.....	41
CONCLUSION.....	42
RÉSUMÉS.....	44
BIBLIOGRAPHIE.....	48



*INTRODUCTION*

Le POEMS syndrome est une affection multi-systémique rare. Le mot "POEMS" est un acronyme proposé par Bardwick en 1980 qui est composé par les initiales des différentes manifestations, en anglais, du syndrome permettant de le définir (1): « P » pour polyneuropathy (polyneuropathie), « O » pour organomegaly (organomégalie), « E » pour endocrinopathy (endocrinopathie), « M » pour M component (composant monoclonal), et « S » pour skin changes (anomalies cutanées). D'autres noms ont aussi été proposés, à savoir, syndrome de Crow et Fukase, PEP syndrome, syndrome de Takatsuki (2). L'acronyme "POEMS" ne prend, cependant, pas en compte de nombreuses autres manifestations observées fréquemment au cours du syndrome, qui sont : œdème papillaire, anasarque, fièvre, sueurs, hippocratisme digital, atteinte rénale, oblitération artérielle, hypertension artérielle pulmonaire, thrombocytose, polyglobulie.

La physiopathologie est incomplètement élucidée, mais l'augmentation du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) semble caractéristique du syndrome.

La dyscrasie plasmocytaire constante se caractérise par un composant monoclonal souvent en faible quantité avec une chaîne légère d'isotype lambda et la présence de lésions osseuses condensantes souvent unique.

Le traitement dépend de la nature de la dyscrasie plasmocytaire. On envisage la radiothérapie en cas d'un plasmocytome, l'autogreffe de moelle osseuse chez les sujets jeunes, la corticothérapie ou la chimiothérapie chez les sujets âgés.

Notre objectif était de rapporter les observations de deux cas cliniques avec revue de la littérature.



*PATIENTS ET MÉTHODES*

Il s'agit de deux cas de POEMS syndrome qui ont été observés en 2013(le 1<sup>er</sup> malade) et en 2015(le 2<sup>ème</sup> malade) au service de médecine interne de l'Hôpital Militaire Avicenne de Marrakech. Pour lesquels, le diagnostic a été retenu sur des critères de Mayo Clinc, proposés par Dispenzierrri. Nous avons étudié le cas de chacun des deux patients, comme il a été documenté sur leurs dossiers, en recueillant l'histoire de leurs symptômes, le détail de l'examen physique, les données de l'EMG, l'EPP, l'immunofixation des protéines plasmatiques, le dosage hormonal, et l'imagerie du squelette par la radiographie standard et la TDM.



## **I. Observation(1)**

### **1. Identité du patient**

Il s'agissait de Monsieur H.A, âgé de 51ans, marié, et père de 3 enfants, habitant à Marrakech, professeur au lycée.

### **2. Motif d'hospitalisation**

Hospitalisé pour suspicion de POEMS syndrome.

### **3. Antécédents**

Le patient n'avait pas d'antécédents personnels ou familiaux particuliers.

### **4. Histoire de la maladie**

Le début de la symptomatologie semble remonter à 2 ans avant son admission, par l'installation progressive, au niveau des deux MI, des paresthésies, à type de fourmillements et brûlures, suivies un an plus tard, de troubles d'équilibre avec une lourdeur des MS, associée à une dysfonction érectile et un syndrome œdémateux des mains et des pieds. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'AEG (moins de 10kg du poids). Le patient a ainsi consulté au service de neurologie de l'hôpital Ibn Tofail, où le diagnostic du POEMS syndrome a été évoqué, et le malade fut mis sous dexaméthasone et endoxan\*.

## 5. Examen physique

### 5.1. Examen général

Le patient était conscient, bien orienté dans le temps et dans l'espace, stable sur le plan hémodynamique et respiratoire, apyrétique.

### 5.2. Examen neurologique

L'examen des forces musculaires a trouvé une paraparésie des deux MI. L'examen des réflexes a noté la présence d'une aréflexie ostéotendineuse. Les réflexes cutanés plantaires et cutanés abdominaux étaient normaux. L'examen de la sensibilité a noté une hypoesthésie des deux MI. L'examen de la marche a trouvé un steppage. Les paires crâniennes étaient normales.

### 5.3. Examen dermatologique

Le patient a présenté une hyperpigmentation, un purpura, et des lésions achromiques des deux mains. Il n'y avait pas d'autres lésions cutanées notables, notamment, pas d'hypertrichose, pas d'épaississement cutané, pas d'angiomes ni d'acrocyanose.

### 5.4. Examen pleuropulmonaire

A l'inspection, on a noté une gynécomastie bilatérale. Il n'y avait pas de déformation thoracique, ni de tuméfaction pariétale. Les vibrations vocales étaient bien transmises. La sonorité était normale. Le murmure vésiculaire, bien perçu, était normal. Il n'y avait pas de râles ni de frottement pleural

### 5.5. Examen abdominal

Il n'y avait pas de distension abdominale ni de circulation collatérale. Pas de points sensibles, ni masse palpable, notamment pas d'HPM ni SPM. Les orifices herniaires étaient libres.

### 5.6. Examen cardiovasculaire

A noté la présence d'un OMI, ne prenant pas le godet, légèrement douloureux. Il n'y avait pas de turgescence des veines jugulaires, ni de signe de Harzer. Choc de pointe en place. Les

bruits du cœur B1 et B2, bien perçus, étaient normaux, sans bruits surajoutés ni frottement péricardique. Les grands axes vasculaires ont présenté un pouls perceptible et normal.

#### **5.7. L'examen de la thyroïde**

Thyroïde non palpable.

#### **5.8. Examen des aires ganglionnaires**

Les aires ganglionnaires étaient libres

Le reste de l'examen physique était sans particularité.

### **6. Synthèse clinique**

Il s'agissait d'un patient de 51 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, qui s'est présenté pour des paresthésies des MI, des troubles de l'équilibre, et une lourdeur des MS, associées à une dysfonction érectile, un gonflement des mains et des pieds, et une AEG. Et chez qui, l'examen physique a trouvé un syndrome neurologique périphérique, plus marqué aux MI, des œdèmes des mains et des pieds, une hyperpigmentation, un purpura, des lésions achromiques des mains, et une gynécomastie bilatérale.

### **7. Bilan para clinique**

#### **7.1. Bilan biologique**

L'hémogramme a trouvé une thrombocytose à  $500.10^3/mm^3$ , sans anomalies des autres lignées. La VS était à 23mm à la 1<sup>ère</sup> heure et à 54mm à la 2<sup>ème</sup> heure. Dans la biochimie du sang, L'EPP a trouvé un pic monoclonal. L'immunofixation des protéines sériques a noté la présence d'une IgA-lambda.

Dans La biochimie du LCR, on a noté la présence d'une bande étroite en IgA-lambda, avec une dissociation cyto-albuminorrachique (hyperprotéinorrachie à 1.1g/l).

Il existait un hypogonadisme primitif, avec un taux de LH à 17.9 UI/l, un taux normal de la testostérone et de la prolactine. Présence d'une hypercortisolémie de (8-9) à 792nmol/l. Absence de diabète (glycémie à jeun = 1.1g/l). La fonction thyroïdienne était normale. L'œstrogène, la parathormone et l'ACTH n'ont pas été dosées. Le dosage du PROBNP et de la troponine était normal.

L'ionogramme comportant le sodium, les bicarbonates, les chlorures, et le calcium, était normal. La fonction rénale, la protidémie et le bilan lipidique étaient normaux. Il existait une hyperuricémie à 84mg/l. Le bilan hépatique comprenant les gamma GT, les transaminases, la bilirubine totale, directe et indirecte et les phosphatases alcalines était normal. Le Vascular Endothelial Growth factor (VEGF) n'a pas été dosé. La protéinurie de 24h était négative. Le dosage du calcium et le phosphore urinaire était normal. La sérologie de l'hépatite virale B, C, de la syphilis, et de l'HIV type 1 et type 2 était négative. Le dosage des ANA était normal.

#### **7.2. L'électromyogramme**

On a noté une polyradiculoneuropathie des 4 membres, plus marquée au niveau des MI.

#### **7.3. Les examens radiologiques**

L'examen radiologique standard du squelette entier et l'IRM rachidienne n'a pas montré de lésions osseuses. La TDM thoraco-abdomino-pelvienne a trouvé un sd alvéolaire basal bilatéral, sans organomégalie. L'IRM cérébrale a trouvé des lésions hémisphériques en faveur d'hémorragie méningée. Refaite une 2<sup>ème</sup> fois, elle a trouvé un AVC ischémique de la Sylvienne gauche, secondaire à l'occlusion de la carotide interne, très probablement de mécanisme thrombotique. L'échocoeur a trouvé une hypertrophie septale d'aspect granité. L'échographie abdominopelvienne était normale.

#### **7.4. Histologie**

Le myélogramme n'a pas trouvé d'anomalie, notamment, plasmocytaire. La biopsie ostéomédullaire a noté une moelle de type réactionnelle, sans trouble de maturation. Pas de

cellules malignes ni dépôts amyloïdes. La biopsie des glandes salivaires accessoires et de la graisse péri-ombilicale n'a pas trouvé de signes d'amylose. La biopsie neuromusculaire et la biopsie hépatique n'ont pas été faites.

#### **7.5. Fond d'œil**

Présence d'un pseudo-œdème papillaire.

### **8. Synthèse clinico-paraclinique**

Il s'agissait d'un patient de 51 ans, sans antécédents pathologiques particuliers, qui s'est présenté pour des paresthésies des deux MI, des troubles de l'équilibre, et une lourdeur des MS, associées à une dysfonction érectile, un gonflement des mains et des pieds, et une AEG. Et chez qui, l'examen physique a trouvé un syndrome neurologique périphérique plus marqué aux MI, des œdèmes des mains et des pieds, une hyperpigmentation, un purpura, des lésions achromiques des mains, et une gynécomastie bilatérale.

Au plan paraclinique, ce patient a présenté, à l'électromyogramme, une polyradiculoneuropathie des 4 membres, plus marquée au niveau des deux MI. Une bande étroite en IgA, lambda, avec une dissociation cyto-albuminorrachique à l'étude du LCR. Hématologiquement, il existait un pic monoclonal des IgA-lambda, une thrombocytose, et une VS accélérée. Il existait des troubles endocrinologiques, à type d'hypogonadisme primitif avec une hypercortisolémie de (8-9h). Radiologiquement, on a noté un syndrome alvéolaire basal bilatéral à la TDM thoraco-abdomino-pelvienne, un AVC ischémique de la Sylvienne gauche, secondaire à l'occlusion de la carotide interne, très probablement de mécanisme thrombotique à l'IRM cérébrale. Une hypertrophie septale d'aspect granité à l'échocoeur. Présence d'un pseudo-œdème papillaire au fond d'œil. Par ailleurs, il existait une hyperuricémie.

## 9. Diagnostic

On a retenu le diagnostic chez ce malade sur la présence de :

- **2 critères majeurs:** présence d'un composant monoclonal (IgA-lambda) et la polyneuropathie.
- **Critères mineurs** (1 seul est obligatoire) : Œdèmes périphériques. Endocrinopathie (hypogonadisme primitif avec une hypercortisolémie de (8-9h)). Manifestations cutanées (hyperpigmentation).

Ce sont des critères qui ont été proposés par Dispenziéri avant la mise à jour de 2014.

## 10. Éléments du pronostic

Les facteurs du mauvais pronostic chez ce patient sont les œdèmes, l'œdème papillaire, l'atteinte cérébrovasculaire. L'absence des symptômes respiratoires est de bon pronostic, mais, toutefois, il existait un syndrome alvéolaire basal bilatéral au scanner, et les EFR n'ont pas été faits.

## 11. Prise en charge thérapeutique

### **11.1. Traitement symptomatique :**

Le patient a bénéficié de séances de rééducation motrice. Il a été mis sous plavix\*. Et dépakine\*(vue qu'il a présenté des crises convulsives dans les suites de son AVC)

### **11.2. Traitement de fond :**

Le patient a reçu 6 cures de dexaméthasone et endoxan\*

## 12. Evo

### **13. lution**

L'évolution a été marquée par une amélioration clinique du malade. Et persistance du composant monoclonal.

## **II. Observation(2)**

### **1. Identité du patient**

Il s'agissait de Monsieur F.Y, âgé de 48ans, marié, et père de 3 enfants, retraité des forces armées royales.

### **2. Motif d'hospitalisation**

Hospitalisé pour bilan étiologique d'une insuffisance rénale chronique.

### **3. Antécédents**

Le patient était suivi pour une insuffisance rénale chronique, d'étiologie non documentée. Il était tabagique chronique sevré 1an avant son admission. Ce patient n'a jamais été opéré. Il n'avait pas de cas similaire dans sa famille.

### **4. Histoire de la maladie**

Le début de la symptomatologie semble remonter à 3 ans avant son admission, par l'installation progressive d'une impotence fonctionnelle des 4 membres, plus marquée au niveau des MI, avec des troubles sensitifs. Juste après, le patient a présenté un gonflement des 2 MI et une distension de l'abdomen. Il n'y avait pas d'autres symptômes associés. Le tout évoluant dans un contexte d'apyrexie et d'AEG.

## 5. Examen physique

### 5.1. Examen général

Le patient était conscient, bien orienté dans le temps et dans l'espace, grabataire (rétraction tendineuse diffuse au niveau des 4 membres), avec une PA à 110/70mmHg, une FC à 78 bpm, une FR à 22 cpm. Il présentait des conjonctives légèrement décolorées avec un hippocratisme digital.

### 5.2. Examen neurologique

L'examen des forces musculaires a trouvé un patient qui tenait le Barré et ne tenait pas le Mingazzini. Les forces musculaires segmentaires étaient difficiles à apprécier (vue l'état du patient). L'examen des ROT et des reflexes cutanés plantaires était difficile à réaliser aussi. Les réflexes cutanés abdominaux étaient normaux. L'examen du tonus musculaire, demi-tour, la marche, épreuve doigt-nez et la coordination des mouvements étaient aussi difficiles à réaliser. L'examen des paires crâniennes était normal

### 5.3. Examen dermatologique

Le patient a présenté des ongles blancs et une atrophie de la boule de Bichat. Il n'y avait pas d'autres lésions cutanées notables. Notamment, pas d'hyperpigmentation, pas d'hypertrichose, pas d'épaississement cutané, et pas d'angiomes ni d'acrocyanose.

### 5.4. Examen abdominal

A l'inspection, il existait un abdomen distendu et un ombilic déplissé. Il n'y avait pas de circulation collatérale. A la palpation-percussion, notre patient a présenté une matité déclive, sans points sensibles, ni masse palpable, notamment pas d'HPM ni SPM. Les orifices herniaires étaient libres.

### 5.5. L'examen de l'appareil locomoteur

On a noté la présence d'une rétraction tendineuse diffuse au niveau des 4 membres.

#### **5.6. L'examen cardiovasculaire**

On a noté la présence d'un OMI, ne prenant pas le godet, légèrement douloureux. Il n'y avait pas de turgescence des veines jugulaires, ni de signe de Harzer. Choc de pointe en place. Les bruits du cœur B1 et B2, bien perçus, étaient normaux, sans bruits surajoutés ni frottement péricardique. Les grands axes vasculaires ont présenté un pouls perceptible et normal.

#### **5.7. L'examen de la thyroïde**

On a trouvé une Légère tuméfaction du coté droit.

#### **5.8. L'examen pleuropulmonaire**

Il n'y avait pas de déformation thoracique, ni de tuméfaction pariétale, notamment, pas de gynécomastie. Les vibrations vocales étaient bien transmises. La sonorité était normale. Le murmure vésiculaire, bien perçu, était normal. Il n'y avait pas de râles ni de frottement pleural.

#### **5.9. Examen des aires ganglionnaire**

Les aires ganglionnaires étaient libres.

Le reste de l'examen physique était sans particularité.

### **6. Synthèse clinique**

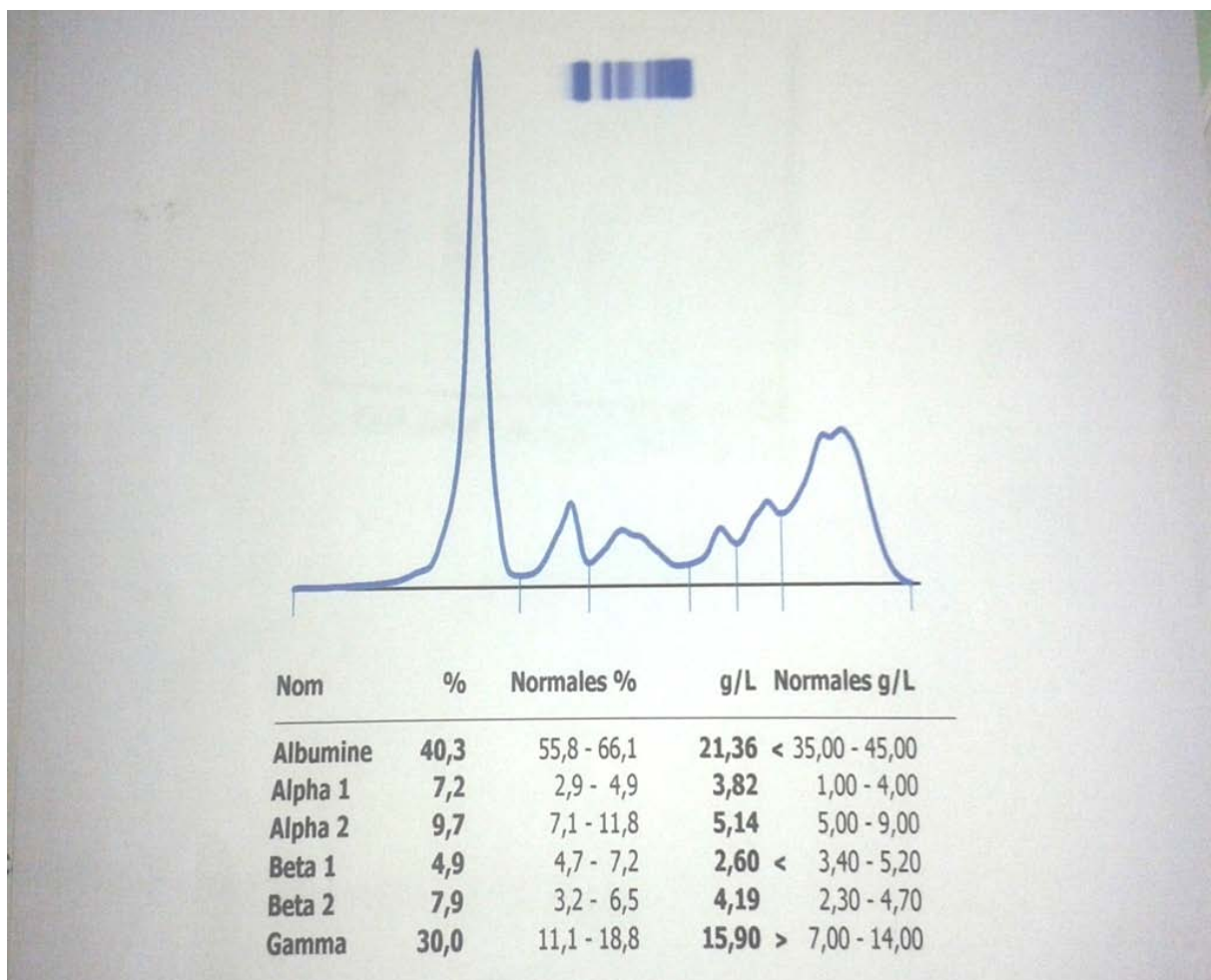
Il s'agissait d'un patient de 48 ans, qui était suivi pour une insuffisance rénale chronique, et qui s'est présenté pour une impotence fonctionnelle des 4 membres avec des troubles sensitifs, d'évolution progressive, un gonflement des MI et une distension abdominale. Et chez qui, l'examen physique a trouvé un patient grabataire, avec un déficit moteur des deux MI, une rétraction tendineuse au niveau des 4 membres, un syndrome oedemato-ascitique, un syndrome anémique, une légère tuméfaction du côté droit de la thyroïde, un hippocratisme digital, une atrophie de la boule de Bichat, et des ongles blancs.

## 7. Bilan para clinique

### 7.1. Bilan biologique

L'hémogramme a trouvé une pancytopénie, avec une anémie normochrome normocytaire arégénérative, HMG=9.6 g/dl, VGM=75.2 fl, TCMH=24.1, CCMH=32, un taux de réticulocytes à  $20 \cdot 10^3$ , une leucopénie à  $2.94 \cdot 10^3$ , une lymphopénie à  $1.38 \cdot 10^3$ , une neutropénie à  $1.28 \cdot 10^3$  et une thrombopénie à  $30 \cdot 10^3$ . L'hémostase était normal, TP=78%, INR=1.16.

L'EPP a trouvé une hypergammaglobulinémie polyclonale. Le deuxième test a noté un double pic au niveau des gammas (voir l'image ci-dessous)



**Figure (1) : double pic au niveau des immunoglobulines gamma**

L'immunofixation des protéines sériques (Bence Jones) a noté la présence d'immunoglobulines monoclonales IgG et Inga, lambda au premier test. Absence de chaînes légères libres au deuxième test, après un mois d'intervalle.

Il existait une hypothyroïdie primitive, avec un taux élevé de TSHus à 7.77 $\mu$ UI/ml, T4 libre normal à 13.52pmol/l, T3 libre normal à 4.54pmol/l. Les anticorps antithyroperoxydases élevés à 65.73 UI/ml, les anticorps antithyroglobulines élevés à 123.7 UI/ml. On a noté aussi une hypotestostéronémie à 0.43 ng/ml (LH basse à 0.61 UI/ l), une hyperprolactinémie à 1862  $\mu$ UI/ml, une hypercortisolémie de (7-10h) à 782.4 nmol/l. La parathormone intacte était normale. L'œstrogène et l'ACTH n'ont pas été dosées.

La CRP était légèrement augmentée à 15mg/l. La VS augmentée à 38mm la 1<sup>ère</sup> heure, et à 77mm la 2<sup>ème</sup> heure. Présence d'une insuffisance rénale, avec un débit de filtration glomérulaire=30ml/min selon MDRD. La créatininémie =24mg/l. L'urée sanguine =1.9g/l. L'ionogramme sanguin a noté une hyperkaliémie à 5.1mmol/, avec une valeur antérieure à 6.9mmol/l. Le sodium, les bicarbonates, les chlorures, et le calcium, étaient normaux. Il existait une hypoprotidémie à 62.2 g/l, hypoalbuminémie à 24.6g/l. La glycémie, le bilan lipidique, la ferritinémie et la lipasémie étaient normales. Le bilan hépatique comprenant les gamma GT, les transaminases, la bilirubine totale, directe et indirecte, les phosphatases alcalines, était normal. Le Vascular Endothelial Growth factor (VEGF) n'a pas été dosé. La protéinurie de 24h, faite à l'hôpital de Gulmim, était à 2.3g. Devenue négative après à plusieurs reprises à l'Hôpital militaire de Marrakech. La biochimie du LCR n'a pas été faite.

La sérologie de l'hépatite virale B et C et de l'HIV, type 1 et type 2, était négative. Le dosage des marqueurs tumoraux : PSA, CA19-9, AFP, ACE était normal. La fraction du complément C4 était normale, C3 était basse à 0.62g/l. Le dosage des ANA, les AC anti-DNA natifs, et le facteur rhumatoïde était normal.

Le liquide d'ascite était exsudatif.

### **7.2. L'électromyogramme**

Présence d'une polyneuropathie sensitivomotrice aux 4 membres avec bloc de conduction.

### **7.3. Les examens radiologiques**

L'examen radiologique standard du squelette entier n'a pas noté de lésions lytiques ni osteocondensantes. La TDM touraco-abdomino-pelvienne a trouvé des lésions condensantes osseuses intéressant tous le squelette. A noter qu'un examen scanographique abdominopelvien a été fait antérieurement, et qui s'est révélé normal. L'IRM médullaire a noté discrètes anomalies du signal des corps vertébraux en hyposignal T1 et T2, sans anomalie de morphologie associée, faisant suspecter des lésions ostéo-condensantes. L'IRM cérébrale a trouvé des micro-lacunes de la substance blanche en sus-tentorial de type vasculaire séquellaire. Une oto-mastoidite bilatérale prédominant à gauche. L'IRM hypothalamo-hypophysaire était normale. L'échographie abdominopelvienne a montré une ascite importante, libre, de grande cavité péritonéale et une hypotrophie hépatique.

### **7.4. Histologie**

Le myélogramme a trouvé une moelle riche avec de nombreux mégacaryocytes. Le taux des plasmocytes était à 05% à majorité dystrophique. Le reste des lignées était sans anomalies cytologiques notables. La biopsie d'une lésion ostéo-condensante a trouvé un tissu osseux dystrophique comportant des suffusions hémorragiques, sans signe de malignité. La biopsie neuromusculaire n'a pas été faite.

## **8. Synthèse clinico-paraclinique**

Il s'agissait d'un patient de 48 ans, qui était suivi pour une insuffisance rénale chronique d'étiologie non documentée, s'est présenté pour une impotence fonctionnelle des 4 membres avec des troubles sensitifs d'évolution progressivement croissante, un gonflement des deux MI

et une distension abdominale. Et chez qui, l'examen physique a trouvé un patient grabataire avec une rétraction tendineuse au niveau des 4 membres, un déficit moteur des deux MI, un syndrome oedemato-ascitique, un syndrome anémique, une légère tuméfaction du coté droit de la thyroïde, une atrophie de la boule de Bichat, un hippocratisme digital, et des manifestations cutanées, faites d'ongles blancs.

Au plan paraclinique, ce patient a présenté une polyneuropathie sensitivomotrice aux 4 membres avec bloc de conduction à l'EMG. Une hypergammaglobulinémie polyclonale à l'EPP, avec présence d'immunoglobulines monoclonales IgG et IgA lambda à l'immunofixation des protéines sériques. Une pancytopenie avec un myélogramme normal. Des lésions ostéocondensantes intéressant tout le squelette à la TDM, mais la biopsie iliaque était négative. Des troubles endocrinologiques, à type d'hypothyroïdie primitive, un hypogonadisme secondaire, une hyperprolactinémie et une hypercortisolémie de 8 heure. Une CRP et une VS augmentées. Une insuffisance rénale chronique avec hyperkaliémie. Une hypoprotidémie à 62.2 g/l, hypoalbuminémie à 24.6g/l. Des lésions séquellaires d'AVC à l'IRM cérébrale.

Par ailleurs, il existait une baisse du C3 et Une otomastoïdite bilatérale.

## 9. Diagnostic

On a retenu le diagnostic chez ce malade sur la présence de :

- **2 critères majeurs obligatoires** : présence des immunoglobulines monoclonales IgG et Inga, lambda et la polyneuropathie.
- **1 critère majeur** : lésions ostéocondensantes.
- **Critères mineurs** (1 seul qui est obligatoire) : Syndrome œdémateux (œdèmes périphériques, ascite). Endocrinopathie (hypothyroïdie primitive, un hypogonadisme secondaire, une hyperprolactinémie, et une hypercortisolémie). Anomalies cutanées (ongles blancs).

Ce sont des critères qui ont été proposés par Dispenzierrri en 2014.

## 10. Éléments du pronostic

Les éléments associés à un délai plus court de survie sont l'hippocratisme digital et le syndrome oedémato-ascitique. L'absence de symptômes respiratoires était de bon pronostic, mais, toutefois, les EFR n'ont pas été faits.

## 11. Prise en charge thérapeutique

- **Traitement symptomatique** : kayxalate, à raison d'une cuillère à mesure 3 fois par jour. Allopurinol, 100mg/jour. Lévothyroxine 25µg/jour.
- **Traitement de fond** : Le patient a été mis sous dexaméthasone, 20mg/jour, et la chimiothérapie.

## 12. L'évolution

L'évolution a été marquée par une aggravation clinique. Une greffe de moelle osseuse a été prévue, mais le malade a été perdu de vue.



## **I. Rappel physiopathologique du syndrome**

La physiopathologie reste inconnue. Plusieurs hypothèses ont été soulevées, Notamment, l'implication de la chaîne lambda, l'herpès virus humain 8, les cytokines pro-inflammatoires et le Vascular Endothelial Growth Factor(VEGF)

### **1. Chaîne Lambda**

La chaîne légère étant quasiment toujours de type lambda, un rôle pathogène direct de celle-ci ou de ses fragments pouvait être évoqué (3). Toutefois il n'a pas été mis en évidence de dépôts d'immunoglobulines dans les tissus ni d'activité anticorps du composant monoclonal (3).

### **2. Herpes virus humain 8**

L'herpes virus humain 8 (HHV-8) est présent dans près de 100 % des lésions de maladie de Castleman (MC) associées au sida, mais, dans seulement 40 % des cas de maladie de Castleman non associée au sida. La recherche d'anticorps anti-HHV-8 au cours du POEMS syndrome a fait l'objet de 2 études. La première montre que des anticorps anti-HHV-8 sont détectés chez 6 des 8 patients ayant un POEMS et une MC et chez 2 des 14 patients ayant un POEMS sans MC (10). Dans la seconde étude, des anticorps anti-HHV-8 sont détectés chez 1 des 4 patients ayant un POEMS et une MC et chez aucun des 9 patients ayant un POEMS sans MC (11). Bélec a recherché les séquences d'ADN d'HHV-8 chez 13 patients ayant un POEMS syndrome associé 7 fois avec une maladie de Castleman(12). Elle est positive 7 fois mais dans 6 cas il s'agit des patients ayant un POEMS associé à une MC. Ainsi, si le rôle de l'HHV-8 peut être discuté dans la MC associée au POEMS, il n'est pas à l'origine du POEMS.

### **3. Cytokines pro-inflammatoires**

Les cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 : interleukines 1 et 6, TNF- $\alpha$  : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ ) ont été initialement impliquées dans la physiopathologie du POEMS syndrome (6,13). Toutefois cette augmentation ne peut pas rendre compte de l'ensemble des manifestations, et elle n'a pas été confirmée par tous les auteurs (14). L'augmentation du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), facteur de prolifération et d'augmentation de la perméabilité vasculaire, semble caractéristique du syndrome. Elle a été rapportée initialement par Watanabe en 1996 (15). Elle a été confirmée par d'autres auteurs (14, 16, 17) et une augmentation du VEGF au cours du POEMS syndrome a maintenant été rapportée dans 74 observations. Il est élevé dans 72 d'entre elles. L'évolution des taux de VEGF est parallèle à l'évolution des manifestations cliniques (16, 17). Le VEGF pourrait être responsable de la neuropathie, de la maladie de Castleman, des angiomes, des oblitérations artérielles aiguës et de l'hypertension artérielle pulmonaire (14, 19). On ne sait si l'augmentation du VEGF peut rendre compte des autres manifestations du syndrome (19). Par ailleurs, la source du VEGF dans le POEMS syndrome reste débattue. Il pourrait être sécrété par la tumeur plasmocytaire, ou être d'origine plaquettaire (20, 21).

## **II. données de la littérature**

### **1. Symptomatologie**

La symptomatologie clinique sera envisagée en se référant principalement aux 3 grandes séries de la série de la littérature, qui sont : la série japonaise, la série de la Mayo Clinic et la série française (tableau I) (2, 4).

Le POEMS syndrome est 2 fois plus fréquent chez l'homme que chez la femme, et apparaît habituellement entre 40 et 50 ans (tableau I). La neuropathie est le plus souvent révélatrice (2, 4). Le délai diagnostique reste important (14 mois en moyenne) (3, 4).

### **1.1. Neuropathie**

La neuropathie périphérique symétrique sensitivomotrice est constante. Elle débute par des paresthésies, puis un déficit sensitivomoteur d'évolution progressivement croissante s'installe. Le déficit moteur peut conduire à un état grabataire. L'aréflexie se limite le plus souvent aux membres inférieurs, mais elle peut être diffuse. Les nerfs crâniens sont épargnés et il n'existe pas de dysautonomie. Les examens complémentaires sont en faveur d'une neuropathie démyélinisante (2, 5). La ponction lombaire trouve une hyperprotéinorachie sans réaction cellulaire dans presque tous les cas. L'électromyogramme est en faveur d'une neuropathie démyélinisante avec un ralentissement des vitesses de conduction. La biopsie neuromusculaire montre des lésions démyélinisantes segmentaires et des lésions axonales, fréquemment accompagnées d'une importante raréfaction des fibres myélinisées. Les lamelles de myéline non compactes qui doivent être différenciées de l'élargissement des lamelles de myéline observé dans les neuropathies à IgM à activité antiMAG (Myelin Associated Glycoprotein) sont fréquentes au cours du POEMS syndrome, mais ne sont, cependant, pas spécifiques (5).

### **1.2. Organomégalie**

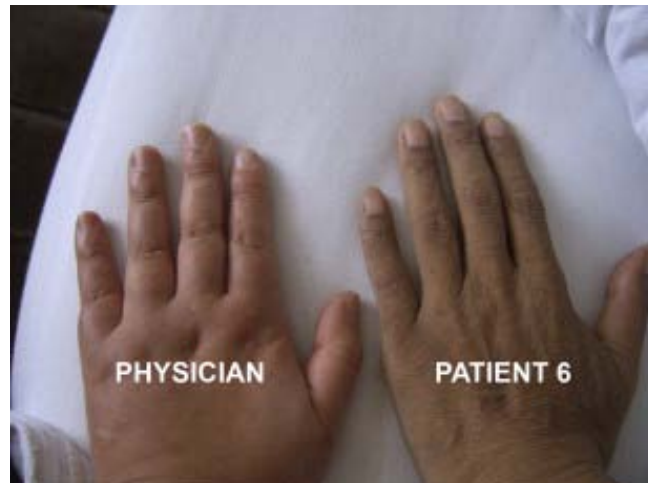
L'organomégalie concerne le foie, les ganglions et plus rarement la rate (2, 4). L'hépatomégalie ne s'accompagne pas habituellement de perturbation de la biologie hépatique. L'histologie hépatique est habituellement normale. L'étude histologique des adénopathies montre dans 66 % des cas, une maladie de Castleman dans sa forme plasmocytaire et dans les autres cas un aspect d'hyperplasie folliculaire non spécifique (2, 4). La splénomégalie peut être secondaire à une localisation splénique de la maladie de Castleman (2).

### **1.3. Endocrinopathie**

L'endocrinopathie est polymorphe. La fréquence du diabète diffère notablement en fonction des 3 séries (tableau I). L'impuissance et la gynécomastie sont des manifestations habituelles chez les hommes (2, 4). Elles semblent secondaires à un hypogonadisme qui peut être d'origine périphérique ou centrale(3, 4). Une hyperprolactinémie et une hyperœstrogénie ont également été rapportées (2, 4). Elles pourraient être responsables de l'impuissance ou de la gynécomastie ou des 2 chez les patients ayant une fonction gonadique normale (3). L'hypothyroïdie, dont la fréquence varie selon les séries, est plus souvent d'origine périphérique que centrale (3, 4). D'autres endocrinopathies peuvent être observées, à savoir, insuffisance surrénalienne d'origine centrale ou périphérique, hypo ou hyperparathyroïdie, acromégalie(4). En général, les patients ont plusieurs manifestations endocriniennes (3). 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 et il est difficile de comprendre comment un facteur unique pourrait rendre compte de ces endocrinopathies complexes (3).

### **1.4. Manifestations cutanées**

Les anomalies cutanées décrites initialement comprenaient une hyperpigmentation, un épaissement cutané et une hypertrichose (2). L'hyperpigmentation est la plus fréquente des manifestations cutanées (2, 5). Il s'agit d'une mélanodermie habituellement généralisée, mais qui peut être localisée. L'hypertrichose prédomine sur la face, le thorax et les membres (3). L'épaississement cutané est un épaissement scléreux de la peau, présent surtout aux extrémités. Une sclérodermie peut être évoquée lorsqu'un syndrome de Raynaud est présent (3). D'autres manifestations cutanées ont été décrites. Des ongles blancs peuvent être observés (3). L'atrophie acquise de la boule de Bichat est un signe très évocateur (6). Des angiomes qui se présentent sous l'aspect de grosses taches rubis sont fréquemment observés. Ils siègent préférentiellement sur le tronc, la partie proximale des membres et sur les doigts. L'aspect histologique caractéristique des angiomes est l'hémangiome gloméruloïde (7).



**Figure (2)**

A droite : main du patient (6) montrant une hyperpigmentation  
A gauche : main du médecin, normale



**Figure (3)**

En haut : main du patient (5) montrant une acrocyanose  
En bas : main du médecin, normale

### **1.5. Dyscrasie plasmocytaire**

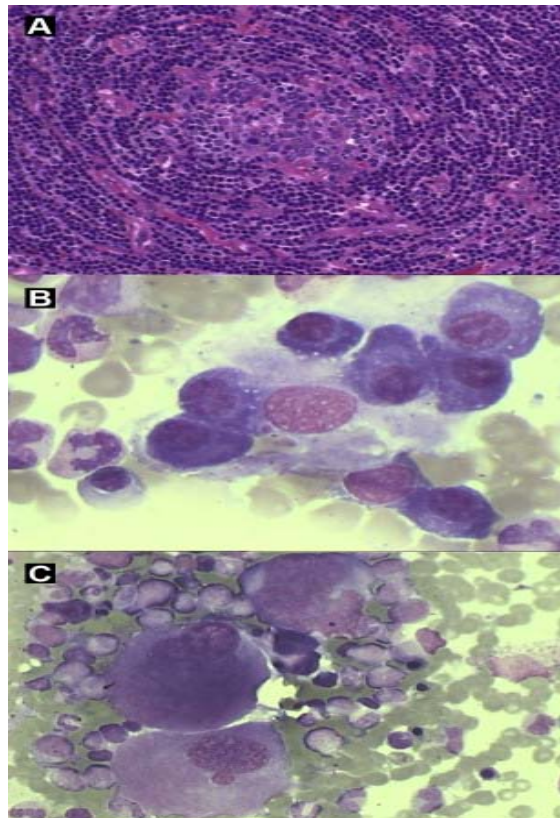
Une dyscrasie plasmocytaire est constante. L'électrophorèse des protéines sériques peut montrer un pic étroit, mais même en son absence, une immunoélectrophorèse ou une immunofixation sanguine et urinaire doit être demandée, car le composant monoclonal est souvent en faible quantité, ou constitué seulement d'une chaîne légère (3, 4). La chaîne légère

est quasiment toujours d'isotype lambda (100 % des cas dans la série de Soubrier et dans celle de la Mayo clinic, 95 % dans la série de Nakanishi) (2, 4). La chaîne lourde, lorsqu'elle est isolée, montre aussi souvent une IgA qu'une IgG (2, 4).

En l'absence de composant monoclonal, la biopsie d'une lésion osseuse permet toujours d'affirmer le diagnostic de prolifération plasmocytaire monoclonale. Le myélogramme et/ou la biopsie ostéoméduillaire montrent peu fréquemment un envahissement plasmocytaire. En effet, une plasmocytose > 10 % ne s'observe que dans 14 à 20 % des cas (2, 4).

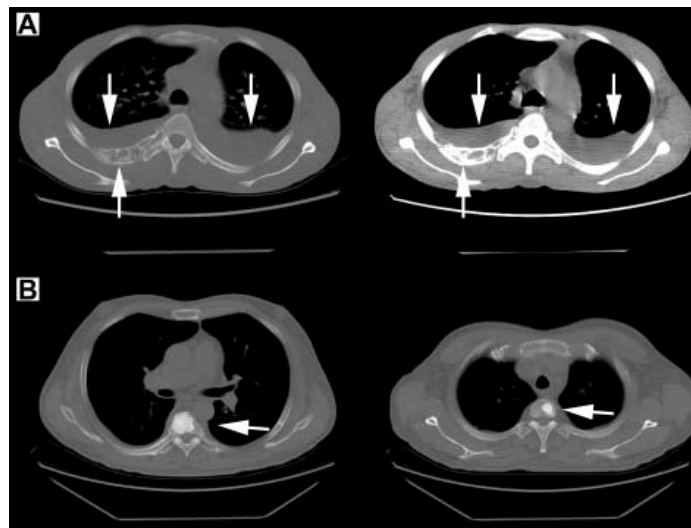
Les lésions osseuses sont condensâtes, ou mixtes associant une ostéolyse centrale avec une ostéocondensation périphérique, exceptionnellement lytiques pures. Il s'agit dans la moitié des cas d'un plasmocytome. En cas de lésions multiples, l'aspect le plus typique est constitué de multiples nodules condensants de taille variable siégeant sur le bassin, le rachis, les côtes ou le crâne.

En plus des manifestations tumorales, d'autres manifestations radiographiques peuvent être observées. Il s'agit de proliférations osseuses enthésopathiques spiculées, irrégulières au rachis, au bassin (3).



**Figure (4)**

- A : biopsie d'une ADP montrant une maladie de Castleman de type hyalino-vasculaire (coloration par hématoxyline et éosine, grossissement x200)  
B : myélogramme : augmentation du nombre des plasmocytes (grossissement x1000)  
C : agrégats de mégacaryocytes (grossissement x400)



**Figure (5)**

- A : pleurésie avec lésions osseuses lytiques au niveau des côtes (flèches) sur scanner  
B : lésions ostéocondensantes multiples au niveau des vertèbres thoraciques (flèches) sur scanner



**Figure (6) : Multiples lésions ostéocondensantes diffuses au niveau du bassin (flèches) sur radiographie standard**

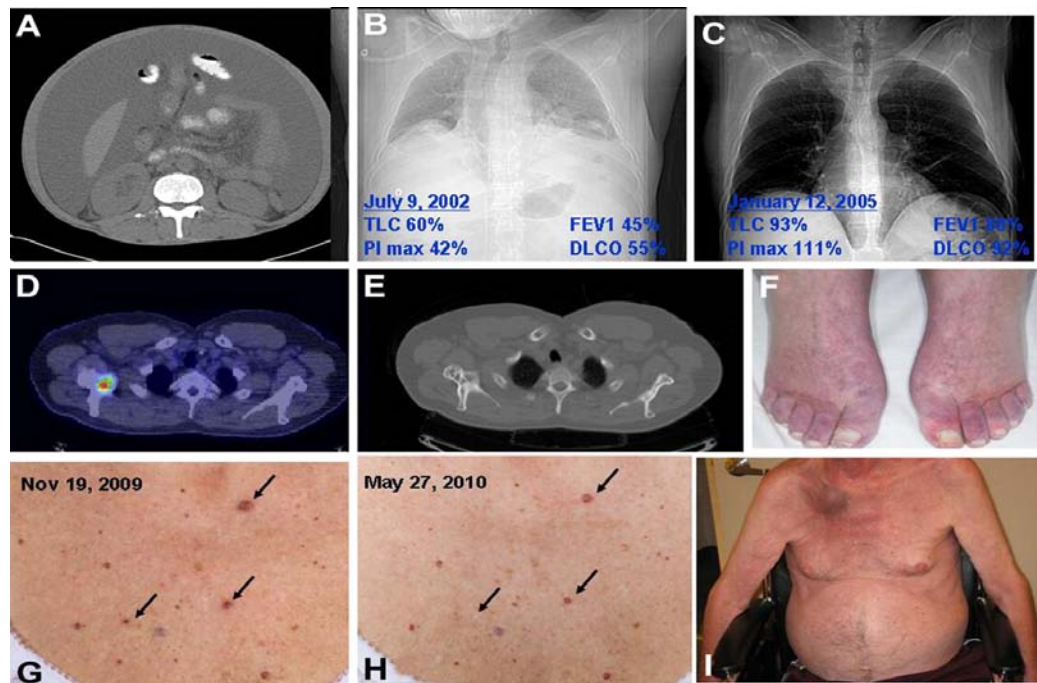
#### **1.6. Autres manifestations**

Le syndrome œdémateux se manifeste principalement par des œdèmes des membres inférieurs. Il peut être plus diffus, se présentant sous la forme d'une anasarque avec ascite, épanchement pleural et parfois péricardique. L'œdème papillaire est fréquent. C'est un critère mineur du syndrome. Il est souvent asymptomatique mais il est facilement détecté par un simple fond d'œil.

L'hippocratisme digital est habituellement observé chez les patients ayant une forme particulièrement complète du syndrome (4). Les signes généraux comportent amaigrissement, asthénie, fièvre et sueurs. Une thrombocytose est présente chez 54 à 88 % des patients, une polyglobulie chez 12 à 20 % (2, 4). L'atteinte rénale, dont la fréquence est mal précisée, se manifeste par une insuffisance rénale qui est le plus souvent modérée (7). Toutefois, elle peut nécessiter une hémodialyse. Il peut exister une protéinurie de faible taux, ainsi qu'une hématurie microscopique. Histologiquement, l'atteinte rénale du POEMS syndrome peut simuler une glomérulonéphrite membranoproliférative (7).

Lesprit et al. ont insisté sur la fréquence de l'hypertension artérielle pulmonaire primitive et des thromboses artérielles au cours du POEMS syndrome. Une hypertension artérielle

pulmonaire et des thromboses artérielles étaient présentes dans respectivement 25 et 20 % des 20 patients ayant un POEMS syndrome qu'ils ont suivis durant 10 ans (8, 9).



**Figure (7)**

- A : ascite de grande abondance avec lipodystrophie
- B : radiographie du thorax et les résultats des EFR montrant une réduction du volume pulmonaire secondaire à une faiblesse neuromusculaire, pleurésie minime bilatérale, et réduction de la capacité de diffusion du monoxyde du carbone
- C : amélioration de la radiographie thoracique et les données des EFR 2 ans et demi après l'autogreffe des cellules souches hématopoïétiques périphériques
- D : association de lésions osseuses condensantes et lytiques sur scanner/PET au niveau de la scapula droite
- E : lésions condensantes et lytiques au niveau de la scapula droite sur le scanner
- F : hyperémie des extrémités avec ongles blancs
- G : apparition des angiomes au moment du diagnostic
- H : disparition des angiomes après radiothérapie délivrée à une lésion solitaire ostéocondensante du fémur
- I : plasmocytome au niveau de la scapula droite, gynécomastie bilatérale, perte de la masse musculaire et ascite.

**Tableau I : Comparaison entre les séries japonaises, françaises et de la Mayo Clinic**

	Nakanishi, 1984	Soubrier, 1994	Dispenzierri, 2003
<b>Nombre de patients</b>	102	25	99
<b>Sexe (M/F)</b>	69/33	17/8	62/37
<b>Âge</b>	46	51	51
<b>Symptômes révélateurs</b>			
Neuropathie	52/102 (51)	21/25 (84)	94/99 (95)
Œdème périphérique (OP)	12/102 (12)		
Neuropathie + OP	14/102 (14)		
<b>Polyneuropathie</b>			
Neuropathie périphérique	102/102 (100)	25/25 (100)	99/99 (100)
Hyperprotéïnorachie	93/96 (97)	23/23 (100)	28/28 (100)
<b>Organomégalie</b>			
Hépatomégalie	80/97 (82)	17/25 (68)	24/99 (24)
Splénomégalie	36/93 (39)	13/25 (52)	22/99 (22)
Adénopathies	62/96 (65)	13/25 (52)	26/99 (26)
Maladie de Castleman	19/30 (63)	6/9 (67)	11/15 (73)
Adénopathie réactionnelle	9/30 (30)	3/9 (33)	4/15 (27)
Plasmocytome	2/30 (7)		
<b>Endocrinopathie</b>			
Diabète	26/93 (28)	9/22 (41)	3/99 (3)
Impuissance	39/50 (78)	13/13 (100)	44/62 (71)
Gynécomastie	43/63 (68)	10/13 (77)	17/62 (27)
Hypotestéronémie		9/19 (47)	24/28 (86)
Périphérique		5/9 (56)	
Centrale		4/9 (44)	
Hyperprolactinémie		4/17 (24)	5/25 (20)
Hyperœstrogénie	11/19 (58)	4/11 (36)	0/8
Hypothyroïdie	5/21 (24)	10/22 (45)	14/99 (14)
Insuffisance surrénalienne	5/26 (19)		14/35 (40)

Tableau I : Comparaison entre les séries japonaises, françaises et de la Mayo Clinic « suite »

	Nakanishi, 1984	Soubrier, 1994	Dispenzierri, 2003
<b>Peau</b>			
Hyperpigmentation	95/102 (93)	12/17 (71)	46/99 (46)
Hypertrichose	75/93 (81)	8/14 (57)	26/99 (26)
Épaississement	62/81 (77)	9/14 (64)	5/99 (5)
Angiomes		8	9/99 (9)
Acrocyanose		4	19/99 (19)
Hippocratismes digitaux	50/90 (56)	8	5/99 (5)
<b>Œdèmes</b>			
Œdèmes périphériques	91/100 (91)	20/22 (91)	24/99 (24)
Ascite	53/85 (62)	8/14 (57)	7/99 (7)
Épanchements pleuraux	36/89 (40)	6/13 (46)	3/99 (3)
Œdème papillaire	56/91 (62)	10/20 (50)	29/99 (29)
<b>Divers</b>			
Amaigrissement			37/99 (37)
Fatigue			31/99 (31)
Polyglobulie	19/101 (19)	3/25 (12)	18/99 (18)
Thrombocytose		22/25 (88)	53/99 (54)
<b>M component</b>	<b>76/102 (75)</b>	<b>25/25 (100)</b>	<b>88/99 (89)</b>
IgG lambda	38/71 (54)	9/25 (36)	40/88 (45)
IgA lambda	29/71 (41)	12/25 (48)	44/88 (50)
Lambda light chain		4/25 (16)	3/88 (3)
IgM lambda			1/88 (1)
Autres	Gk : 1; Ak : 3		
Augmentation polyclonale	11/102 (11)		7/99 (7)
<b>Lésions osseuses</b>	<b>55/102 (54)</b>	<b>17/25 (68)</b>	<b>96/99 (97)</b>
Condensantes	31/55 (56)	7/17 (41)	45/96 (47)
Mixtes	17/55 (31)	10/17 (59)	49/96 (51)
Lytiques	7/55 (13)	0	2/96 (2)
<b>Lésions osseuses</b>			
Uniques	25/50 (50)	43/96 (45)	7/17 (41)
2 ou 3 lésions			22/96 (23)

Vue que le délai diagnostique est important, Dispenzierri a recommandé d'interroger et d'examiner le malade périodiquement, à la recherche d'éventuels nouveaux signes ou symptômes, de la manière suivante : (voir le tableau ci-dessous).

**Tableau II :**

Examen	Initialement	Tous les 3 mois	Annuellement
Histoire des symptômes neurologiques (engourdissement, douleur, faiblesse, équilibre) et l'examen neurologique (y compris le fond d'œil)	X	Xa	X
Etude électrophysiologique	X	Xa	X
Biopsie du nerf saphène	Xb		
Organomégalie/ADP/surcharge extravasculaire (par l'examen physique et le scanner)	X	Xd	Xd
Le cycle menstruel et le fonctionnement sexuel	X	X	X
La testostérone, l'œstrogène, la glycémie à jeun, l'hémoglobine glycosylée, la TSH, la parathormone, la prolactine, la cortisolémie, l'hormone lutéinisante	X	Xd	Xd
FHS, ACTH, (Cortrosyn stimulation test)	Xb	Xd	Xd
EPP et l'immunofixation	X	X	X
Dosage quantitatif des Ig	X	Xb	X
NFS avec numération des plaquettes	X	X	X
Protéinurie de 24h avec électrophorèse et Immunofixation	X		X
VEGF	X	X	X
Myélogramme et BOM (recherche de kappa et lambda par IHC)	X	X	
Chercher une hyperpigmentation, des angiomes, un épaissement cutané, et voir la couleur des extrémités	X	X	X
Radiographie standard du squelette et ou TDM(c)/PET scan (lésions ostéocondensantes)	X		Xb
Explorations respiratoires fonctionnelles	X	Xd	Xd
Echocoeur (étude de la fonction systolique du ventricule droit et pressions au niveau de l'artère pulmonaire)	X	Xd	Xd

**a : à 6 mois, puis annuellement**

**b : s'il existe une indication clinique**

**c : le scanner est très important dans la détection des lésions osseuses (fenêtres osseuses) et aussi dans les ADP et l'organomégalie**

**d : seulement si l'examen initial était positif**

## 2. Critères diagnostiques

Il n'y a pas de critères validés pour le POEMS syndrome. Dispenziéri a proposé des critères diagnostiques afin de ne pas considérer comme atteints d'un POEMS syndrome les patients ayant une neuropathie associée à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée, à un myélome multiple des os ou à une maladie de Waldenström (4). L'existence d'un composant monoclonal kappa s'il n'exclut pas le diagnostic de POEMS syndrome, le rend toutefois peu probable.

**Critères majeurs :** Polyneuropathie, prolifération plasmocytaire monoclonale

**Critères mineurs :** Lésion ostéocondensante, maladie de Castleman, organomégalie, œdème (périphérique, pleurésie, ascite), endocrinopathie (surrénale, hypophyse, parathyroïde, thyroïde\*, diabète\*), manifestations cutanées (hyperpigmentation, hypertrichose, angiomes, ongles blancs, œdème papillaire).

Pour retenir le diagnostic, il faut avoir deux critères majeurs et, au moins, un critère mineur.

Diagnostic de POEMS syndrome= **2 critères majeurs et 1 critère mineur.**

\* Lorsqu'ils sont isolés, le diabète et la dysthyroïdie ne peuvent être considérés comme un critère mineur en raison de la fréquence de ces endocrinopathies dans la population générale.

Ces critères ont été mis à jour en 2014, alors le diagnostic de POEMS syndrome sera confirmé quand ils sont présents **les 2 critères majeurs obligatoires, un seul parmi les 3 autres critères majeurs, et au moins un critère mineur. (Voir tableau III)**

**Tableau III :**

<b>Critères majeurs obligatoires</b>	1) polyneuropathie (typiquement démyélinisante ) 2) pic monoclonal (presque toujours lambda)
<b>Autres critères majeurs</b>	1) maladie de Castleman 2) lésions osseuses condensantes 3) élévation du Vascular endothelial growth factor (VEGF)
<b>Critères mineurs</b>	1) Organomégalie (splénomégalie, hépatomégalie, ou adénopathie) 2) Syndrome œdémateux (œdème périphérique, pleurésie, ou ascite) 3) Endocrinopathie (surrénale, thyroïde, gonades, parathyroïde, pancréas, glande pituitaire) 4) Anomalies cutanées (hyperpigmentation, hypertrichose, angiomes gloméruloïdes, acrocyanose, ongles blancs ) 5) Œdème papillaire 6) Thrombocytose/ polyglobulie
<b>Autres symptômes et signes</b>	HD, amaigrissement, hypersudation, HTAP, pneumopathie restrictive, tendances thrombophiliques, diarrhée, taux bas de la vitamine B12

### **3. La relation de la Maladie de Castleman (et la variété POEMS dans Castleman) avec POEMS syndrome**

La maladie de Castleman (ou hyperplasie angiofolliculaire des ganglions lymphatiques) est une maladie rare, qui se présente sous plusieurs formes, allant d'une masse localisée et asymptomatique, jusqu'aux plusieurs masses diffuses avec une symptomatologie riche. Il a été suggéré de distinguer des formes avec neuropathie périphérique et celles sans neuropathie. Dans les formes avec neuropathie périphérique, on voit souvent la présence des œdèmes, anomalies de la circulation périphérique et des Ig monoclonales dans le sang et/ ou les urines.

Parmi les patients porteurs de POEMS syndrome avec une dyscrasie plasmocytaire monoclonale documentée, on trouve 11 à 30% qui porte aussi une maladie de Castleman ou « Castleman like » histologiquement prouvée. Dans une série de patients avec POEMS syndrome, parmi les 42 ganglions lymphatiques biopsiés, il y avait 25 patients qui ont présenté une maladie de Castleman.

Quand on a une neuropathie périphérique avec une dyscrasie plasmocytaire monoclonale chez un patient porteur d'une maladie de Castleman, il sera alors classé comme malade porteur

de POEMS syndrome standard. Si ces 2 anomalies ne sont pas présentes, et que le malade a d'autres manifestations de POEMS, on pourra alors parler d'une maladie de Castleman variété de POEMS.

#### 4. Évolution et pronostic

Jusqu'à présent, il n'est pas connu de facteur de risque biochimique ou génétique, pouvant avoir un effet sur la survie globale. Le pronostic du POEMS syndrome est bon avec une médiane de survie de 13.8 ans dans la série de la Mayo Clinic (4). Le nombre de manifestations n'affecte pas la survie (3, 4). Le décès n'est pas dû à la progression de la dyscrasie plasmocytaire, mais principalement à une cause cardiaque, respiratoire ou infectieuse (4). Seulement l'HD, la surcharge extravasculaire, les symptômes respiratoires, l'HTAP, un DLCO bas, et l'œdème papillaire ont été associés à un délai plus court de survie global. Les patients candidats d'une radiothérapie ont un délai de survie meilleur. L'importance de l'infiltration médullaire et la présence de la thrombocytose sont associées au risque de survenue d'accidents cérébrovasculaires.

#### 5. Traitement

##### 5.1. Moyens

La radiothérapie est le traitement de choix du plasmocytome. Elle doit être curative et 40 à 50 Gy doivent être administrés (22).

La corticothérapie prescrite seule améliore 15 % des patients et en stabilise 7 % dans l'expérience de Dispenzierrri (4, 22).

Les alkylants entraînent une amélioration chez 40 % des patients (4, 22).

L'autogreffe de moelle osseuse (cellules souches hématopoïétiques périphériques) permet de faire régresser les manifestations cliniques et normalise les taux de VEGF (16, 17, 23).

La thalidomide a été utilisée avec succès chez 2 patients ayant un POEMS syndrome (24, 25). Son rapport bénéfice/risque dans le POEMS demande à être confirmé. Le revlimid, moins neurotoxique, demanderait à être évalué.

Les immunoglobulines intraveineuses et les plasmaphérèses sont inefficaces (22).

La ticlopidine a permis dans une observation une stabilisation des manifestations cliniques et une diminution du VEGF sérique (26).

Le bévacicumab, anticorps monoclonal anti-VEGF, a amélioré de façon spectaculaire 2 patients mais en a aggravé un autre (27, 28).

## **5.2. Indications**

Les patients ayant un plasmocytome ou 2 à 3 lésions plasmocytaires sans envahissement médullaire doivent être traités par radiothérapie.

Les patients âgés de moins de 70 ans ayant des lésions osseuses multiples ou chez qui le POEMS syndrome est secondaire à une gammopathie monoclonale de signification indéterminée doivent bénéficier d'une autogreffe de moelle osseuse.

Chez les sujets plus âgés, on proposera, en cas de lésions osseuses diffuses, une chimiothérapie et, en cas de gammopathie monoclonale de signification indéterminée, une corticothérapie suivie d'une chimiothérapie en cas d'inefficacité de la corticothérapie.

La conduite à tenir en cas de POEMS syndrome réfractaire n'est pas codifiable. La réponse au traitement est lente. L'amélioration des signes généraux et cutanés débute entre 1 et 2 mois après le traitement et précède l'amélioration des signes neurologiques qui débute entre le 3e et le 6e mois.

### III. Discussion de nos résultats

Nos deux cas étaient du sexe masculin, avec une moyenne d'âge de 49.5 ans (51 et 48 ans). Dans les séries qu'on a étudiées, les hommes sont 2 fois plus atteints que les femmes, dans un âge entre 40 et 50 ans.

Le symptôme révélateur dans les deux cas est la neuropathie. C'est le symptôme révélateur principal aussi dans les 3 séries, mais avec une différence de fréquence, Dispenziéri à 95%, Soubrier à 84%, et Nakanishi à 51%.

Le tableau suivant donne les manifestations qui ont été présentes et celles qui ont été absentes chez chacun de nos patients :

**Tableau IV : manifestations qui ont été présentes et celles qui ont été absentes chez chacun de nos patients**

Anomalie	Patient (1)	Patient (2)
Polyneuropathie	+	+
Organomégalie	-	-
Endocrinopathie (en dehors du diabète et l'hypothyroïdie)	+	+
Dyscrasie plasmocytaire	+	+
Anomalies cutanées	+	+
Œdèmes	+	+
Lésions osseuses	-	+
Elévation du VEGF	?	?
Fièvre	-	-
Sueurs	-	-
Amaigrissement	+	-
VS accélérée	+	+
Polyglobulie	-	-
Thrombocytose	+	-
Fatigue	+	-
Hippocratismes digitaux	-	+
Manifestations respiratoires	+(a)	?
Oblitérations artérielles	+	+
Atteinte rénale	?	+
Baisse de la vit B12	?	-

+ : présence de l'anomalie

- : absence de l'anomalie

? : Non exploré

a : manifestations seulement radiologiques

## 1. Neuropathie

Chez nos deux patients, la neuropathie était périphérique, symétrique, sensitivomotrice, et d'évolution progressivement croissante. L'étude du LCR a noté une hyperprotéinorachie chez le 1<sup>er</sup> malade avec une cellulorachie normale et une bande étroite en IgA, lambda. Elle n'a pas été faite de ponction lombaire chez le 2<sup>ème</sup> malade, ainsi que la biopsie neuromusculaire chez les 2 malades.

Il s'agit de la même description que l'on trouve dans la littérature (les 3 séries revues).

## 2. Organomégalie

On n'a pas noté d'organomégalie ni d'ADP chez aucun de nos patients. L'échographie abdominale et la TDM thoraco-abdomino-pelvienne étaient négatives dans ce sens.

## 3. Endocrinopathie

Il n'y avait pas de diabète chez aucun des deux malades.

Dans le 1<sup>er</sup> cas, on a noté une dysfonction érectile et une gynécomastie bilatérale, un hypogonadisme primitif, une prolactinémie et une fonction thyroïdienne normale.

Les résultats étaient différents dans le 2<sup>ème</sup> cas, il existait un hypogonadisme secondaire et une hyperprolactinémie. Il n'y avait pas de dysfonction érectile ni de gynécomastie. L'hypothyroïdie primitive s'est accompagnée cliniquement d'une tuméfaction du côté droit de la thyroïde et une augmentation du taux des ATPO et des ATG suggérant une autre cause non liée au POEMS syndrome.

(Voir tableau V)

**Tableau V : comparatif des deux cas (en matière d'endocrinopathie) et les séries :**

	Patient (1)	Patient (2)	Nakanishi	soubrier	dispenziéri
<b>Diabète</b>	Absent	Absent	28%	41%	3%
<b>Dysfonction érectile</b>	Présente	Absente	78%	100%	71%
<b>gynécomastie</b>	Présente	Absente	68%	77%	27%
<b>hypogonadisme</b>	Présent, primitif	Présent, secondaire		47%	86%
<b>hyperprolactinémie</b>	Absente	Présente		24%	20%
<b>Hypothyroïdie</b>	Absente	Présente, primitive*	24%	45%	14%
<b>Surrénale</b>	?	?	-	-	-
<b>Parathyroïde</b>	?	?	-	-	-

\* : étiologie probablement non liée au POEMS syndrome

? : non explorée

- : non rapportée

#### **4. Composant monoclonal**

Chez le 1<sup>er</sup> malade, on a trouvé dans le sang, un pic monoclonal IgA-lambda. Même résultat qui a été trouvé dans le LCR. Il n'y avait pas de lésions du squelette. Le myélogramme et la BOM étaient sans particularité.

Le 2<sup>ème</sup> malade a présenté à l'EPP une hypergammaglobulinémie polyclonale, avec présence d'immunoglobulines monoclonales IgG et IgA lambda à l'immunofixation des protéines sériques. Elles existaient aussi des lésions ostéocondensantes du squelette périphérique au scanner, et à l'IRM médullaire (lésions condensantes suspectées). Il n'y avait pas d'infiltration plasmocytaire au myélogramme (noter la présence d'une pancytopenie). La biopsie osseuse iliaque n'a pas trouvé de malignité.

La dyscrasie plasmocytaire est présente à 100% dans la série de Soubrier, à 75% dans celle de Nakanishi, et à 89% chez Dispenziéri. Il s'agit le plus souvent d'une chaîne lourde IgA et une chaîne légère lambda. C'est le cas de notre 1<sup>er</sup> patient. Elle a été décrite, aussi dans la littérature, une augmentation polyclonale des Ig, mais avec une faible fréquence.

Les lésions osseuses sont fréquentes dans la littérature (Dispenzierri à 97%, Soubrier à 68%, Nakanishi à 54%), et elles sont le plus souvent condensantes ou mixtes.

## 5. Manifestations cutanées

On a noté dans le 1<sup>er</sup> cas une hyperpigmentation, un purpura (présence d'une thrombopénie), des lésions achromiques des deux mains.

Chez le 2<sup>ème</sup>, il y avait des ongles blancs, une atrophie de la boule de Bichat et un hippocratisme digital. (voir tableau VI)

**Tableau VI : Tableau comparatif entre nos deux malades et les séries exploitées en matière des manifestations cutanées**

	Patient(1)	Patient(2)	Nakanishi	Soubrier	Dispenzieri
hyperpigmentation	présente	absente	93%	71%	46%
Hippocratisme digital	absent	présent	56%	Non rapporté	5%

Les lésions achromiques et Les ongles blancs n'ont pas été décrits dans les 3 séries exploitées. Mais, toutefois, les ongles blancs ont été décrits par ailleurs.

## 6. Surcharge extravasculaire

Le 1<sup>er</sup> malade a présenté des œdèmes des mains et des pieds, et un pseudo-œdème papillaire au fond d'œil.

Le 2<sup>ème</sup> patient avait, en plus des œdèmes des pieds, une ascite de grande abondance. Elle existait une IR, Une hypoprotidémie et une protéinurie à 2.4g/l au début, qui est devenue négative après plusieurs contrôles. Mais le liquide d'ascite était exsudatif, c'est-à-dire que le POEMS syndrome a participé à la formation de ces œdèmes, ou il en était seul l'origine.

Les œdèmes périphériques, l'ascite, et l'œdème papillaire sont plus fréquents dans l'étude de Nakanishi et celle de Soubrier. Moins fréquents dans celle de Dispenzierri.

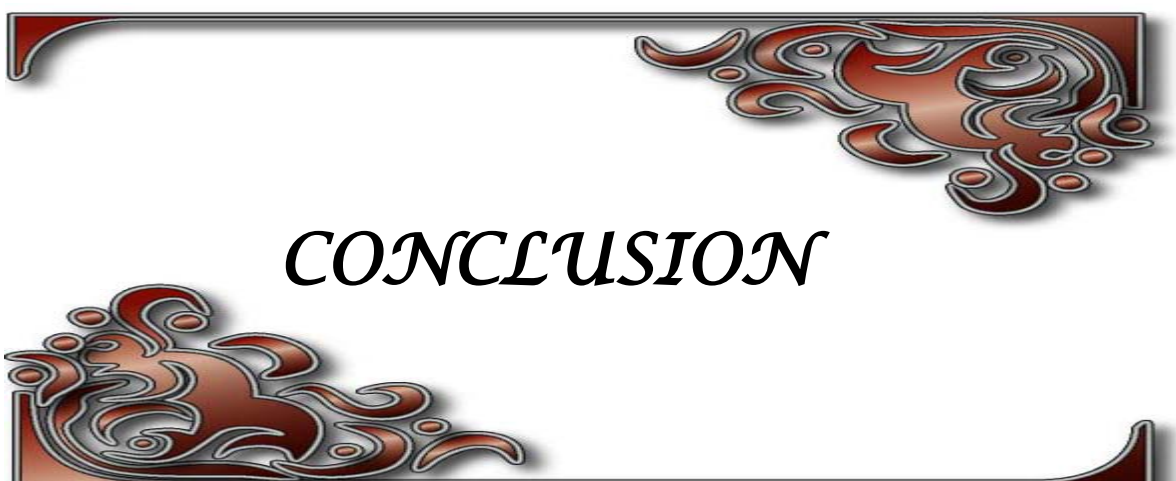
**Tableau VII : Tableau comparatif entre nos deux malades et les séries exploitées en matière de surcharge extravasculaire**

	Patient(1)	Patient(2)	Nakanishi	Soubrier	dispenzieri
<b>Œdèmes périphériques</b>	présents	présents	91%	91%	24%
<b>Ascite</b>	Absente	présente	62%	57%	7%
<b>Œdème papillaire</b>	présent	Absent	62%	50%	29%

## **7. Autres manifestations**

Les deux patients ont fait des oblitérations artérielles (AVC ischémique). Mais chez le 2<sup>ème</sup> patient, l'AVC était d'ordre séquentaire. Le bilan étiologique n'a pas été fait en dehors d'une échocoeur, et une NFS qui a trouvé une thrombocytose chez le 1<sup>er</sup> patient. Ce dernier a présenté aussi un amaigrissement, une VS accélérée, et un syndrome alvéolaire basal bilatéral à la TDM.

Chez le 2<sup>ème</sup> malade, il existait une IR, d'étiologie non documentée. Mais il est très probable qu'elle soit liée au POEMS syndrome, vue qu'elle est modérée (débit de filtration glomérulaire=30ml/min selon MDRD) avec faible taux de protéinurie (2.3g/24h au début, devenue négative par la suite). Toutefois, la PBR n'a pas été faite.



Malgré que la physiopathologie soit incomplètement élucidée, l'augmentation du Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) semble caractéristique du syndrome, pouvant alors expliquer le caractère multisystémique de la maladie et la diversité des symptômes par son action au niveau vasculaire.

Le POEMS syndrome est défini par la présence d'une neuropathie périphérique (P), une anomalie des plasmocytes (M), et d'autres manifestations paranéoplasiques, les plus fréquentes d'entre elles étant l'organomégalie (O), l'endocrinopathie (E), les altérations cutanées (S), un papilloedème, un oedème, des épanchements, une ascite et une thrombocytose.

Il n'est pas nécessaire d'avoir tous les signes du syndrome pour en faire le diagnostic, tout en sachant que celui-ci ne peut pas se concevoir que dans un cadre pluridisciplinaire. Une reconnaissance précoce de la maladie est importante pour en réduire la morbidité.

D'après ce que nous avons étudié, tout patient ayant une neuropathie périphérique inexplicée doit bénéficier d'une électrophorèse et d'une immunoélectrophorèse à la recherche d'un composant monoclonal. Ceci devrait permettre de réduire le délai entre les symptômes et le diagnostic encore trop long et délétère pour la récupération des lésions neurologiques. Si celui-ci est présent ou s'il existe d'autres éléments suggérant le diagnostic, le bilan sera complété par des clichés de squelette, une IRM (imagerie par résonance magnétique) médullaire et une tomodensitométrie du bassin à la recherche de lésions plasmocytaires. Un bilan de l'atteinte systémique est ensuite réalisé avant d'envisager le traitement qui dépend du type de dyscrasie plasmocytaire.

Les bases du traitement de ce syndrome incluent une radiothérapie, des corticoïdes et une thérapie par des agents alkylants, comprenant une chimiothérapie à forte dose avec transplantation des cellules sanguines souches circulantes.



## Résumé

Le POEMS syndrome est un syndrome paranéoplasique secondaire à une dyscrasie plasmocytaire. Dont les critères majeurs sont polyneuropathie, composant monoclonal, lésions osseuses condensantes, élévation du facteur de croissance endothéliale, et présence de la maladie de Castleman. Les manifestations mineures comportent organomégalie, endocrinopathie, manifestations cutanées caractéristiques, œdème papillaire, surcharge extravasculaire, et thrombocytose. Le diagnostic est retenu sur la présence de 2 critères majeurs obligatoires (la polyneuropathie et le composant monoclonal), un seul parmi les 3 autres critères majeurs, et au moins un critère mineur. Ce diagnostic est souvent différé, car le syndrome est rare, et il peut être confondu avec d'autres maladies neurologiques, essentiellement la polyneuropathie inflammatoire chronique démyélinisante.

Le pronostic du POEMS syndrome est bon avec une médiane de survie de 13.8 ans dans la série de la Mayo Clinic. Il est lié à l'importance de la dyscrasie plasmocytaire et non pas au nombre de manifestations cliniques.

Les patients ayant un plasmocytome ou 2 à 3 lésions plasmocytaires sans envahissement médullaire doivent être traités par radiothérapie. Les patients âgés de moins de 70 ans ayant des lésions osseuses multiples doivent bénéficier d'une autogreffe de moelle osseuse. Chez les sujets plus âgés, on proposera, en cas de lésions osseuses diffuses, une chimiothérapie.

## **Abstract**

POEMS syndrome is a paraneoplastic syndrome due to an underlying plasma cell neoplasm. The major criteria for the syndrome are polyradiculoneuropathy, clonal plasma cell disorder (PCD), sclerotic bone lesions, elevated vascular endothelial growth factor, and the presence of Castlemaine disease. Minor features include organomegaly, endocrinopathy, characteristic skin changes, papilledema, extravascular volume overload, and thrombocytosis. The diagnosis of POEMS syndrome is made with three of the major criteria, two of which must include polyradiculoneuropathy and clonal plasma cell disorder, and at least one of the minor criteria. Diagnoses are often delayed because the syndrome is rare and can be mistaken for other neurologic disorders, most commonly chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. POEMS syndrome should be distinguished from the Castlemaine disease variant of POEMS syndrome, which has no clonal PCD and typically little to no peripheral neuropathy but has several of the minor diagnostic criteria for POEMS syndrome.

The course of POEMS syndrome is usually chronic with modern estimated median survivals of 13.8 years according to the series of Mayo Clinic. The number of clinical criteria is not prognostic, but the extent of the plasma cell disorder is.

In the case of patients with an isolated bone lesion (or even two or three isolated lesions) without clonal plasma cells found on iliac crest biopsy, radiation is the recommended therapy. In case of multiple bone lesions, patients who are less than 70 years old, should be treated with autologous peripheral stem-cell transplantation. In patients who are more than 70 years old with diffuse bone lesions, we suggest, as a treatment, a chemotherapy.

## ملخص

متلازمة اعتلال الأعصاب المتعدد- تضخم الأعضاء-اعتلال صماوي-اعتلال الخلايا البلازمية- أعراض جلدية هي متلازمة الأبعاد الورمية الثانوية ناتجة عن اعتلال الخلايا البلازمية. تتميز هذه المتلازمة بمعايير رئيسية، و هي: اعتلال الأعصاب، اعتلال الخلايا البلازمية وحيدة النسيلة، والآفات العظام المتصلبة، وارتفاع عامل النمو البطاني، ووجود داء كاسلمان. كما تتميز أيضا بمظاهر ثانوية، وهي: ازدياد حجم الكبد، الطحال، أو حجم الغدد اللمفاوية، اعتلال صماوي، أعراض جلدية مميزة، ذمة حليلة العصب البصري، وجود حجم زائد من السوائل خارج الأوعية، وكثرة الصفائح. يعتمد تشخيص المرض على وجود المعيارين الرئيسيين الواجب توفرهما (اعتلال الأعصاب و اعتلال الخلايا البلازمية وحيدة النسيلة)، وجود واحد من المعايير الرئيسية الثلاثة الأخرى، إضافة إلى توفر معيار ثانوي واحد على الأقل. غالبا ما يتم تشخيص هذا المرض في أجل متأخر، نظرا لكونه نادرا ويمكن الخلط بينه وبين أمراض عصبية أخرى، مثل الالتهاب المزمن المزيل للأعصاب المحيطية.

تتميز هذه المتلازمة بأمد حياة جيد بمتوسط 13.8 عاما في سلسلة من مايو كلينيك. و يلعب فيه اعتلال الخلايا البلازمية دورا مهما، على العكس من عدد الاعراض السريرية. يقترح أن يعالج بالاشعة المرضى الذين يعانون من وجود ورم بلازمي وحيد على مستوى العظام، أو حتى ورمين أو ثلاثة، مع عدم وجود اجتياح الورم للنخاع العظمي.

بالنسبة للمرضى الذين تقل أعمارهم عن 70 سنة و يعانون من وجود أورام عظمية متعددة، هؤلاء المرضى يعالجون بالزرع الذاتي للنخاع العظمي.

أما بالنسبة للأشخاص البالغين من العمر 70 سنة أو أكثر و يعانون من ورم منتشر فيقترح لهم

العلاج الكيميائي.



*BIBLIOGRAPHIE*

1. **Bardwick PA, Zvaifler NJ, Gill GN, Newman D, Greenway GD, Resnick DL.**  
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 (Baltimore). 1980; 59: 311–22.
2. **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. 1984; 34: 712–20.
3. **Soubrier MJ, Dubost JJ, Sauvezie BJ**  
POEMS syndrome: a study of 25 cases and a review of the literature. French Study Group on POEMS syndrome.  
Am J Med. 1994; 97: 543–53.
4. **Dispenzieri A, Kyle RA, Lacy MQ, Rajkumar SV, Therneau TM, Larson DR et al**  
POEMS syndrome: definitions and long–term outcome.  
Blood. 2003; 101: 2496–506.
5. **Laguëny A, Bouillot S, Vital C, Ferrer X, Larrieu JM, Vital A**  
Le syndrome POEMS (ou syndrome de Crow–Fukase).  
Rev Neurol (Paris). 2004; 160: 285–95.
6. **Rongioletti F, Gambini C, Lerza R**  
Glomeruloid hemangioma. A cutaneous marker of POEMS syndrome.  
Am J Dermatopathol. 1994; 16:175–8.
7. **Soubrier M, Sauron C, Souweine B, Larroche C, Wechsler B, Guillevin L et al**  
Growth factors and proinflammatory cytokines in the renal involvement of POEMS syndrome.  
Am J Kidney Dis. 1999; 34: 633–8.
8. **Lesprit P, Godeau B, Authier FJ, Soubrier M, Zuber M, Larroche C et al**  
Pulmonary hypertension in POEMS syndrome: a new feature mediated by cytokines.  
Am J Respir Crit Care Med. 1998; 157: 907–11.
9. **Lesprit P, Authier FJ, Gherardi R, Belec L, Paris D, Melliere D et al**  
Acute arterial obliteration: a new feature of the POEMS syndrome?  
Medicine (Baltimore). 1996; 75: 226–32.

10. **Belec L, Authier FJ, Mohamed AS, Soubrier M, Gherardi RK**  
Antibodies to human herpesvirus 8 in POEMS (polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, M protein, skin changes) syndrome with multicentric Castleman's disease.  
Clin Infect Dis. 1999; 28: 678–9.
11. **Papo T, Soubrier M, Marcellin AG, Calvez V, Wechsler B, Huraux JM et al**  
Human herpesvirus 8 infection, Castleman's disease and POEMS syndrome.  
Br J Haematol. 1999; 104: 932–3.
12. **Belec L, Mohamed AS, Authier FJ, Hallouin MC, Soe AM, Cotigny S et al**  
Human herpesvirus 8 infection in patients with POEMS syndrome associated multicentric Castleman's disease.  
Blood. 1999; 93: 3643–53.
13. **Gherardi RK, Belec L, Soubrier M, Malapert D, Zuber M, Viard JP et al**  
Overproduction of proinflammatory cytokines imbalanced by their antagonists in POEMS syndrome.  
Blood. 1996; 87: 1458–65.
14. **Soubrier M, Dubost JJ, Serre AF, Ristori JM, Sauvezie B, Cathebras P et al**  
Growth factors in POEMS syndrome: evidence for a marked increase in circulating vascular endothelial growth factor.  
Arthritis Rheum. 1997; 40: 786–7.
15. **Watanabe O, Arimura K, Kitajima I, Osame M, Maruyama I**  
Greatly raised vascular endothelial growth factor (VEGF) in POEMS syndrome [letter].  
Lancet. 1996; 347: 702.
16. **Kuwabara S, Misawa S, Kanai K, Kikkawa Y, Nishimura M, Nakaseko C et al**  
Autologous peripheral blood stem cell transplantation for POEMS syndrome.  
Neurology. 2006; 66: 105–7.
17. **Jaccard A, Royer B, Bordessoule D, Brouet JC, Fermand JP**  
High-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation in POEMS syndrome.  
Blood. 2002; 99: 3057–9.
18. **Soubrier M, Guillon R, Dubost JJ, Serre AF, Ristori JM, Boyer L et al**  
Arterial obliteration in POEMS syndrome: possible role of vascular endothelial growth factor.  
J Rheumatol. 1998; 25: 813–5.

19. **Dyck PJ, Engelstad J, Dispenzieri A**  
Vascular endothelial growth factor and POEMS.  
Neurology. 2006; 66: 10–2.
20. **Nakano A, Mitsui T, Endo I, Takeda Y, Ozaki S, Matsumoto T**  
Solitary plasmacytoma with VEGF overproduction: report of a patient with polyneuropathy. Neurology. 2001; 56: 818–9.
21. **Hashiguchi T, Arimura K, Matsumuro K, Otsuka R, Watanebe O, Jonosono M et al**  
Highly concentrated vascular endothelial growth factor in platelets in Crow–Fukase syndrome. Muscle Nerve. 2000; 23: 1051–6.
22. **Dispenzieri A, Gertz MA**  
Treatment of POEMS syndrome.  
Curr Treat Options Oncol. 2004; 5: 249–57.
23. **Dispenzieri A, Moreno–Aspitia A, Suarez GA, Lacy MQ, Colon–Otero G, Tefferi A et al**  
Peripheral blood stem cell transplantation in 16 patients with POEMS syndrome, and a review of the literature.  
Blood. 2004; 104: 3400–7.
24. **Sinisalo M, Hietaharju A, Sauranen J, Wirta O**  
Thalidomide in POEMS syndrome: case report.  
Am J Hematol. 2004; 76: 66–8.
25. **Kim SY, Lee SA, Ryoo HM, Lee KH, Hyun MS, Bae SH**  
Thalidomide for POEMS syndrome.  
Ann Hematol. 2006; 85: 545–6.
26. **Matsui H, Udaka F, Kubori T, Oda M, Nishinaka K, Kameyama M**  
POEMS syndrome demonstrating VEGF decrease by Ticlopidine.  
Intern Med. 2004; 43: 1082–3.
27. **Badros A, Porter N, Zimrin A**  
Bevacizumab therapy for POEMS syndrome [letter].  
Blood. 2005; 106: 1135.
28. **Straume O, Bergheim J, Ernst P**  
Bevacizumab therapy for POEMS syndrome.  
Blood. 2006; 107: 4972–3 (author reply 4973–4)

29. **Dispenzieri A**  
POEMS syndrome: Update on diagnosis, risk-stratification, and management  
American Journal of Hematology, Vol. 90, No. 10, October 2015
30. **Dispenzieri A**  
How I treat POEMS syndrome.  
BLOOD, 14 JUNE 2012 VOLUME 119, NUMBER 24
31. **Xiaofeng Shi, Shudong Hu, Xianqiu Yu, Qin Zhuang, Min Luo, Qian Jiang, Lixia Wang, Yilong Lu, Xiaoming Fei, Xiaodong Xi, Yan Zhu**  
Clinicopathologic Analysis of POEMS Syndrome and Related Diseases.  
Clinical Lymphoma, Myeloma & Leukemia January 2015

# قسم الطبيب

أقسم بالله العظيم

أن أراقب الله في مهنتي.

وأن أصون حياة الإنسان في كافة أطوارها في كل الظروف

والأحوال باذلاً وسعي في استنقاذها من الهلاك والمرض

والألم والقلق.

وأن أحفظ للناس كرامتهم، وأستر عورتهم، وأكتم سرهم.

وأن أكون على الدوام من وسائل رحمة الله، باذلاً رعايتي الطبية للقريب والبعيد،  
للصالح والطالح، والصديق والعدو.

وأن أثابر على طلب العلم، أسخره لنفع الإنسان.. لا لأذاه.

وأن أوقر من علمني، وأعلم من يصغرني،

وأكون أخاً لكل زميل في المهنة الطبية

متعاونين على البر والتقوى.

وأن تكون حياتي مصداق إيماني في سري وعلانيتي، نقيّة مما يشينها تجاه

الله ورسوله والمؤمنين.

والله على ما أقول شهيدا

**متلازمة اعتلال الأعصاب المتعدد- تضخم الأعضاء-اعتلال  
صماوي- اعتلال الخلايا البلازمية-أعراض جلدية :  
دراسة حالتين تاريخيتين مع مراجعة أدبية**

**الأطروحة**

قدمت ونوقشت علانية يوم **2016/10/31**

**من طرف**

**السيد رضوان ازرق**

المزداد في 16 أكتوبر 1988 بزاكورة

**لنيل شهادة الدكتوراه في الطب**

**الكلمات الأساسية :**

متلازمة اعتلال الأعصاب المتعدد- تضخم الأعضاء-اعتلال صماوي-اعتلال الخلايا البلازمية-أعراض جلدية -  
اعتلال الخلايا البلازمية.

**اللجنة**

الرئيس

السيدة ل. السعدوني

استاذة في الطب الباطني

المشرف

السيد ح. قاصف

استاذ مبرز في الطب الباطني

السيد م. الزياني

أستاذ مبرز في الطب الباطني

الحكام

السيد هـ. بايزري

أستاذ مبرز في أمراض الغدد والسكري

السيد ر. رفيق

أستاذ مبرز في أمراض الدماغ والأعصاب

