

Maladie de Vaquez

D^r Valérie Ugo

Laboratoire d'hématologie, centre hospitalier universitaire de Brest, 29200 Brest
valerie.ugo@chu-brest.fr

Objectif

- Diagnostiquer une maladie de Vaquez.

DÉFINITION

La maladie de Vaquez (ou polyglobulie primitive, ou polyglobulie de Vaquez, ou *polycythemia vera* en anglais) est un syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée érythroblastique. Il s'agit d'une hémopathie maligne définie par l'existence d'une polyglobulie vraie, avec hyperplasie myéloïde globale, liée à une anomalie clonale d'une cellule souche hématopoïétique pluripotente.

Les syndromes myéloprolifératifs, selon la classification de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), comprennent la maladie de Vaquez, la leucémie myéloïde chronique (LMC), la thrombocythémie essentielle, la splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive idiopathique, et le syndrome hyperéosinophilique. Il existe également des formes frontalières entre syndromes myéloprolifératifs et syndromes myélodysplasiques : la LMC atypique, la leucémie myélomonocytaire chronique et la leucémie myélomonocytaire juvénile.

ÉPIDÉMIOLOGIE

Les syndromes myéloprolifératifs sont des maladies rares. Selon les études, l'incidence de la maladie de Vaquez est de 10 à 20 nouveaux cas par an et par million d'habitants (soit environ 1 000 nouveaux cas/an en France). De très rares cas familiaux ont été décrits. La nature chronique de la maladie explique une prévalence plus importante, pouvant être estimée à 200-300 cas/million d'habitants. La maladie de Vaquez est surtout une maladie du sujet âgé de plus de 60 ans. Seulement 5 % des patients ont moins de 40 ans. De façon exceptionnelle, des cas ont été rapportés chez l'enfant. Le sex-ratio est proche de 1.

PHYSIOPATHOLOGIE

Les syndromes myéloprolifératifs sont des hémopathies clonales touchant une cellule souche hématopoïétique pluripotente. Les syndromes myéloprolifératifs présentent des caractéristiques biologiques communes : une hyperplasie myéloïde globale se traduisant par une augmentation du nombre de cellules myéloïdes

matures circulantes, et une hypersensibilité aux facteurs de croissance hématopoïétiques. L'hyperplasie myéloïde prédomine généralement sur une lignée, ce qui est à la base de la classification des syndromes myéloprolifératifs.

Ainsi, la polyglobulie de Vaquez est un syndrome myéloprolifératif prédominant sur la lignée érythroblastique. Les progéniteurs érythroblastiques de polyglobulie de Vaquez ont la capacité de former in vitro des colonies en l'absence d'érythropoïétine (Epo), cytokine normalement indispensable à la différenciation érythroblastique (fig. 1). On parle de « pousse autonome », ou « pousse spontanée », ou encore « endogène » (EEC, pour *endogenous erythroid colonies*). Contrairement à la LMC où l'existence de la protéine de fusion à activité tyrosine kinase bcr-abl, produit de la translocation chromosomique t(9;22), était connue depuis longtemps, l'anomalie moléculaire à l'origine de la maladie de Vaquez restait jusqu'à récemment inconnue.

Une grande avancée dans la compréhension de la physiopathologie de la maladie de Vaquez a été réalisée avec la découverte en 2005 d'une mutation du gène codant pour la protéine à activité tyrosine kinase JAK2 (Janus kinase 2). Cette mutation unique ponctuelle (JAK2 V617F) est responsable d'une activation spontanée de la tyrosine kinase JAK2. Cette mutation est retrouvée dans presque tous les cas de maladie de Vaquez (environ 90 %)



Figure 1 Colonies érythroblastiques spontanées, mises en évidence après mise en culture des progéniteurs en milieu sans érythropoïétine.

mais aussi dans environ 50 à 70 % des cas de thrombocythémie essentielle et de splénomégalie myéloïde. Cette découverte est un événement important dans la compréhension des syndromes myéloprolifératifs bcr-abl négatifs, même si de nombreux aspects restent à comprendre.

DIAGNOSTIC

La première étape consiste à diagnostiquer la polyglobulie. Une fois la polyglobulie affirmée, le diagnostic de maladie de Vaquez nécessite, dès l'interrogatoire et l'examen clinique, d'écarter une cause de polyglobulie secondaire et de rechercher des arguments pour une polyglobulie primitive.

Circonstances de découverte d'une polyglobulie

Le début de la maladie étant progressif, la polyglobulie est le plus souvent évoquée sur un hémogramme réalisé à titre systématique. Dans d'autres cas, la prescription de l'hémogramme aura été motivée par une symptomatologie fonctionnelle évocatrice (tableau 1) ou une complication, essentiellement thrombotique.

Signes cliniques

Des signes fonctionnels, en rapport avec l'augmentation de la viscosité sanguine, peuvent être révélateurs de la polyglobulie, comme des céphalées, des vertiges, des mouches volantes, des bourdonnements d'oreilles (tableau 1). Des crises d'érythro-mégalgies sont inconstantes mais évocatrices. La maladie peut



Figure 2 Érythrose cutanée.

aussi se révéler à l'occasion d'une complication aiguë vasculaire, essentiellement thrombotique.

L'examen clinique met en évidence une érythrose cutanée prédominant à la face (lèvres, nez, oreilles), aux paumes des mains, et une érythrose muqueuse, visible dans la bouche et au niveau des conjonctives (fig. 2).

QU'EST-CE QUI PEUT TOMBER À L'EXAMEN ?

En dehors du problème thérapeutique qui n'est pas au programme, les points suivants pourraient faire l'objet de questions dans un dossier clinique.

1 Sur le plan diagnostique, penser à évoquer une polyglobulie devant un taux d'hématocrite et d'hémoglobine élevé, découvert sur un hémogramme réalisé à titre systématique (bilan pré-opératoire p. ex.) ou devant une phlébite... Penser à proposer une mesure de la masse sanguine si l'augmentation de l'hématocrite est modérée. Il faudra ensuite rechercher les arguments pour une polyglobulie primitive (une maladie de Vaquez) et des arguments pour une polyglobulie secondaire. Les polyglobulies secondaires à une hypoxie d'origine respiratoire sont les plus fréquentes. Le diagnostic sera fait par l'examen clinique et la gazométrie artérielle. Il existe des cas difficiles où plusieurs causes peuvent coexister, la

maladie de Vaquez étant une maladie du sujet âgé, parfois polyopathologique. La recherche de la mutation de JAK2 sur prélèvement sanguin sera faite à visée diagnostique, après avoir éliminé les causes simples de polyglobulie secondaire.

2 Les complications de la maladie de Vaquez sont d'abord vasculaires. Les thromboses peuvent être révélatrices de la maladie. Le traitement anticoagulant et sa surveillance sont classiques, mais il faudra penser à ajouter que le contrôle de l'hématocrite et du chiffre de plaquettes est indispensable, ainsi que le contrôle des facteurs de risque vasculaire associés (HTA, tabac, dyslipidémie...). Les complications hématologiques (transformation en myélofibrose et en leucémie aiguë) pourraient faire l'objet d'une

question du type « Quel est le pronostic à long terme de cette maladie ? » ou « Après quelques années d'évolution, vous constatez une réapparition de la splénomégalie, et l'apparition d'une anémie. Le laboratoire signale des cellules immatures circulantes. Quel(s) diagnostic(s) envisagez-vous ? ».

3 Les traitements et leurs complications ne sont pas au programme, mais le suivi sous traitement pourrait être demandé. Il s'agit d'un suivi clinico-biologique relativement simple, qui peut être assuré par un médecin non hématologue : examen clinique (état général, palpation de la rate, interrogatoire à la recherche de thrombose), et surveillance de l'hémogramme (hématocrite et plaquettes ++) tous les deux mois lorsque la maladie est équilibrée. Le patient consultera en milieu hématologique une ou deux fois par an en l'absence de complications.

Une fois constitué, le tableau clinique de la maladie peut associer plusieurs types de signes. Un prurit rebelle, souvent déclenché par le contact avec l'eau, est particulièrement évocateur dans ce contexte. Il est très fréquent au cours de l'évolution de la maladie et s'accompagne d'une sécheresse cutanée. Des crises de goutte peuvent survenir en raison d'une hyperuricémie.

Les signes cardiovasculaires sont dominés par les accidents thrombotiques, qui peuvent survenir dans tous les territoires : membres, coronaires, vaisseaux cérébraux, veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari). On observe fréquemment une discrète hypertension artérielle qui augmente le risque vasculaire et est volontiers associée à d'autres manifestations cardiovasculaires (angor, claudication intermittente).

Les manifestations neurologiques sont directement liées à l'hyperviscosité, et vont des simples céphalées, vertiges, paresthésies aux accidents plus sévères (ischémies ou hémorragies cérébrales). Des manifestations digestives sont souvent retrouvées, parfois liées à l'existence d'un ulcère gastrique, dont la fréquence est 4 à 5 fois plus importante chez ces patients par rapport à la population générale. Des manifestations hémorragiques mineures sont fréquentes (épistaxis, gingivorragies, ecchymoses). Des épisodes hémorragiques plus graves peuvent survenir, en particulier des hématoméses pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Enfin, une splénomégalie est présente dans environ deux tiers des cas, en règle modérée. Alors que la plupart des autres signes cliniques, liés à l'hyperviscosité sanguine, peuvent se voir dans toute polyglobulie, quelle que soit son origine, la présence d'une splénomégalie est un critère diagnostique majeur en faveur du caractère primitif de la polyglobulie (tableau 2).

Diagnostiquer la polyglobulie

1. Hémogramme

L'examen déterminant est l'hémogramme, qui montre une élévation de tous les paramètres érythrocytaires, notamment de l'hématocrite et de l'hémoglobine. Le nombre de globules rouges n'a que peu d'intérêt. Une polyglobulie doit être suspectée devant :
 – un hématocrite > 52 % chez l'homme, > 47 % chez la femme ;
 – une hémoglobine > 18 g/dL chez l'homme, > 16 g/dL chez la femme.

L'augmentation isolée du nombre de globules rouges ne permet pas de suspecter une polyglobulie. Dans les polycythémies des thalassémies hétérozygotes, il existe alors une microcytose, et l'hémoglobine et l'hématocrite sont alors normaux voire diminués.

Tableau 1 Fréquence des signes cliniques fonctionnels au diagnostic

Céphalées	48 %	Maigrissement	29 %
Asthénie	47 %	Paresthésies	29 %
Prurit	43 %	Dyspnée	26 %
Vertiges	43 %	Arthralgies	26 %
Sueurs	33 %	Douleurs	
Troubles visuels	31 %	épigastriques	24 %

POINTS FORTS

à retenir

- La maladie de Vaquez est un syndrome myéloprolifératif, caractérisé par une polyglobulie primitive associée dans presque tous les cas à une mutation activatrice de la protéine tyrosine kinase JAK2.
- L'âge médian de diagnostic est de 60 ans, la maladie est rare avant 40 ans.
- La première étape du diagnostic consiste à affirmer la polyglobulie vraie. Une polyglobulie sera suspectée devant une augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine sur l'hémogramme (et pas sur le nombre de globules rouges). La polyglobulie vraie sera confirmée par la mesure du volume globulaire total isotopique.
- La démarche étiologique visera à la fois à rechercher des éléments en faveur d'une polyglobulie primitive (maladie de Vaquez) et à éliminer des causes secondaires de polyglobulie (hypoxie surtout).
- La présence d'une splénomégalie, d'une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et d'une hyperplaquettose est un élément fort en faveur du diagnostic de maladie de Vaquez.
- Le diagnostic est simplifié par la mise en évidence de la mutation JAK2 V617F, qui est retrouvée dans la très grande majorité des cas.
- Les complications sont vasculaires, liées à l'hyperviscosité et à l'hyperplaquettose (thromboses veineuses et artérielles), et hématologiques (transformation en myélofibrose ou en leucémie aiguë). Le contrôle des facteurs de risque vasculaire associés est très important.

(v. MINI TEST DE LECTURE, p. 1948)

Dans la polyglobulie, la vitesse de sédimentation (VS) est très basse, voire nulle (0-1 mm).

2. Mesure de la masse sanguine

Cet examen, aussi appelé mesure du volume globulaire isotopique, a pour but de mesurer le volume occupé par les globules rouges (volume globulaire total ou VGT) et par le plasma (volume plasmatique total). Au-delà de 60 % d'hématocrite chez l'homme et de 56 % chez la femme, la polyglobulie est certaine et la mesure isotopique de la masse sanguine n'est pas indiquée. La mesure de la masse sanguine est nécessaire pour affirmer la polyglobulie quand l'hématocrite est compris entre 52 et 60 % chez l'homme et entre 47 et 56 % chez la femme.

La mesure de la masse sanguine est réalisée par les services de médecine nucléaire. Il s'agit d'une technique de dilution des globules rouges autologues marqués dans les vaisseaux. En pratique, les hématies du patient sont prélevées (10 mL de sang environ), marquées au chrome 51, lavées, puis réinjectées. Le

Tableau 2 Critères diagnostiques internationaux de maladie de Vaquez

A / CRITÈRES RÉVISÉS DU PVSG (1996)

4 critères majeurs

- A1. Polyglobulie vraie avec augmentation de la masse sanguine > 25 % de la valeur théorique attendue ou hématoците > 60 % (homme) ou > 56 % (femme)
- A2. Absence de cause de polyglobulie secondaire
- A3. Splénomégalie palpable
- A4. Preuve de clonalité (caryotype médullaire anormal)

4 critères mineurs

- B1. Thrombocytose : plaquettes > 400 x 10⁹/L
- B2. Polynucléose avec PNN > 10 x 10⁹/L
- B3. Splénomégalie échographique
- B4. Pousse autonome des progéniteurs érythroblastiques (EEC) ou taux sérique d'érythropoïétine (Epo) diminué

Le diagnostic de maladie de Vaquez est posé si :
A1 + A2 + 1 autre critère majeur (A3 ou A4)
 ou
A1 + A2 + 2 critères mineurs (critères B)

B / CRITÈRES DE L'OMS (2001)

5 critères majeurs

- A1. Augmentation de la masse sanguine > 25 % de la valeur théorique attendue ou Hb > 18,5 g/dL (homme) ou > 16,5 g/dL (femme)
- A2. Absence de cause de polyglobulie secondaire
- A3. Splénomégalie
- A4. Preuve de clonalité : caryotype médullaire anormal [anomalie autre que t(9;22)]
- A5. Pousse autonome des progéniteurs érythroblastiques (EEC)

4 critères mineurs

- B1. Thrombocytose : plaquettes > 400 x 10⁹/L
- B2. Hyperleucocytose avec GB > 12 x 10⁹/L
- B3. Biopsie ostéomédullaire montrant une hyperplasie avec prolifération érythroblastique et mégacaryocytaire
- B4. Taux sérique d'Epo diminué

Le diagnostic de maladie de Vaquez est posé si :
A1 + A2 + 1 autre critère majeur (A3 ou A4 ou A5)
 ou
A1 + A2 + deux critères mineurs (critères B)

Le diagnostic de maladie de Vaquez repose sur l'association de plusieurs critères. Plusieurs classifications de ces critères diagnostiques ont été successivement proposées. Les critères diagnostiques du *Polycythemia Vera Study Group* (PVSG) de 1975 sont obsolètes, mais les critères dits révisés du PVSG (1996) encore très utilisés en pratique clinique (tableau 2A). Les critères diagnostiques de l'OMS, 2001 (tableau 2B) diffèrent des critères PVSG par l'importance du critère « présence d'une pousse autonome des progéniteurs érythroblastiques », qui devient un critère majeur. Aujourd'hui, la recherche de la mutation JAK2 V617F, de découverte très récente (2005), et qui est présente chez 90 % des patients atteints de maladie de Vaquez, doit impérativement faire partie du bilan diagnostique de cette maladie. Devant une polyglobulie vraie sans cause secondaire retrouvée, la présence de cette mutation affirme le diagnostic.

volume globulaire sera calculé après mesure de la radioactivité sur 1 ou 2 prélèvements sanguins réalisés 20 et 40 minutes après la réinjection. Le plus souvent, une mesure simultanée du volume plasmatique total est réalisée grâce à l'utilisation d'albumine marquée à l'iode 125.

Les résultats sont exprimés en mL/kg. Les valeurs normales du VGT sont < 36 mL/kg chez l'homme et < 32 mL/kg chez la femme, mais il existe des variations physiologiques en fonction de la morphologie du sujet. Il existe donc des abaques qui donnent le volume sanguin théorique en fonction du sexe, de la taille et du poids du patient. Par définition, la polyglobulie est confirmée s'il existe une augmentation de plus de 25 % du volume globulaire total par rapport à la valeur théorique attendue. On parle alors de polyglobulie vraie.

Démarche diagnostique et étiologique (fig. 3)

Devant une augmentation de l'hématocrite et de l'hémoglobine, le contexte et l'examen clinique permettent le plus souvent d'éliminer une pseudo-polyglobulie par hémococoncentration (déshydratation par exemple). Il faut s'assurer de la réalité de la polyglobulie par la mesure de la masse sanguine. Devant une polyglobulie vraie, la démarche étiologique vise d'une part à rechercher (éliminer) une cause de polyglobulie secondaire et à rechercher des arguments en faveur d'une maladie de Vaquez. Le caractère isolé ou non de la polyglobulie est une donnée importante. Les premiers arguments clinico-biologiques à rechercher en faveur d'une maladie de Vaquez sont une splénomégalie palpable, une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles et/ou une hyperplaquetose (présente dans environ 60 % des cas). L'échographie abdominale avec mesure de la taille de la rate et recherche d'anomalie rénale est utile en l'absence de splénomégalie palpable. Une mesure de la saturation artérielle en oxygène doit être réalisée à la recherche d'une hypoxie. Si la clinique évoque une polyglobulie secondaire d'origine respiratoire, il faut pratiquer une gazométrie artérielle. Le bilan biologique recherche également une hyperuricémie pouvant nécessiter un traitement spécifique.

Le diagnostic de maladie de Vaquez repose sur l'association de plusieurs critères diagnostiques (tableau 2). La recherche de la mutation JAK2 V617F, actuellement réalisée par de nombreux laboratoires hospitaliers de biologie moléculaire hématologique par une technique de PCR, apporte une très grande aide au diagnostic. Cette recherche, faisable à partir d'un simple prélèvement sanguin, doit être rapidement effectuée devant une polyglobulie sans cause secondaire évidente. La mutation est présente dans 90 % des cas. La positivité de la recherche de la mutation JAK2 V617F dans un contexte de polyglobulie vraie pose le diagnostic de maladie de Vaquez.

Depuis la découverte de cette mutation, l'intérêt diagnostique du bilan médullaire et en particulier des cultures de progéniteurs érythroblastiques a diminué. Sa place reste importante dans les cas « JAK2 non muté » de maladie de Vaquez (5-10 % environ). La mise en évidence d'une pousse autonome des progéniteurs érythroblastiques reste alors un argument diagnostique important.

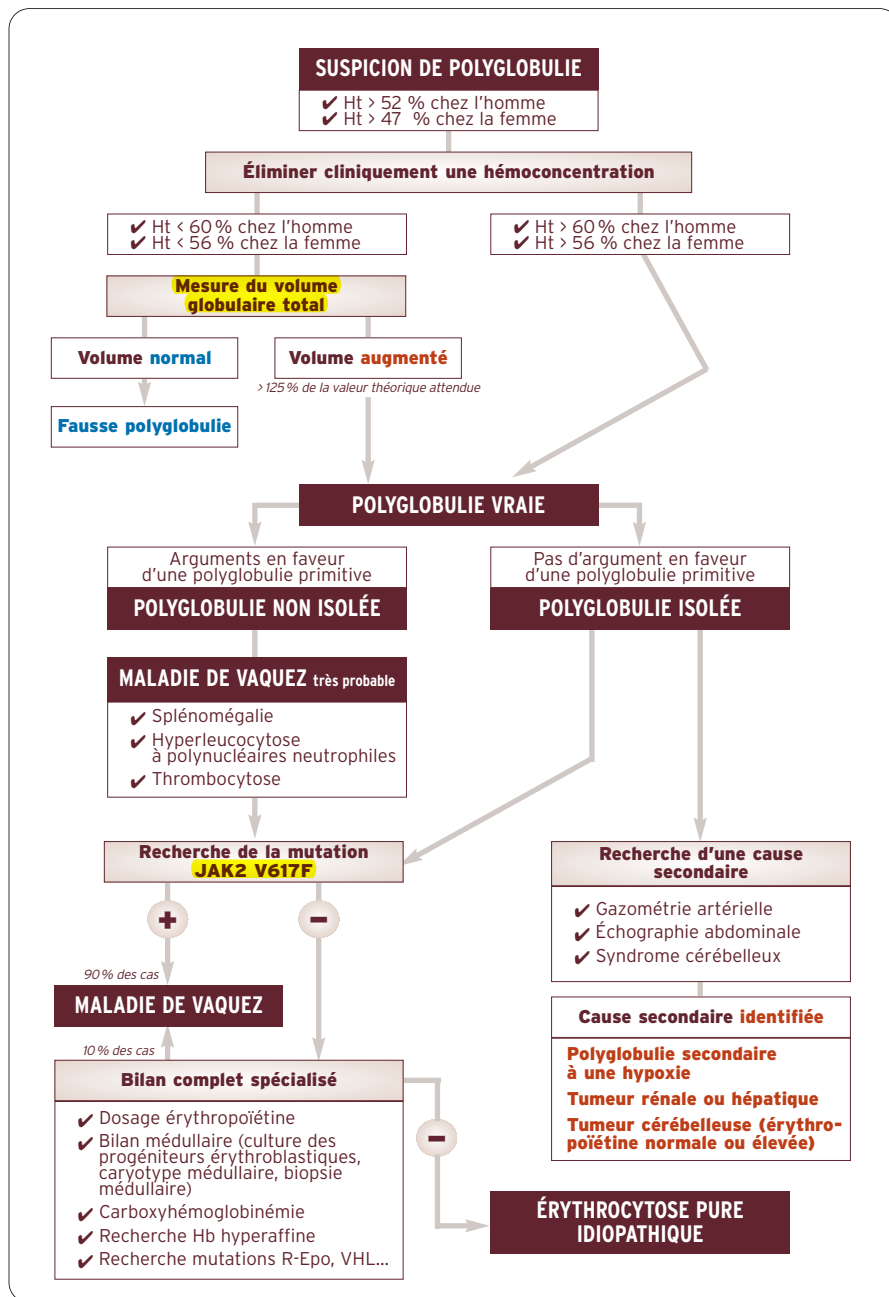


Figure 3 Démarche diagnostique devant une suspicion de polyglobulie.

Dans ces cas-là, la réalisation d'un caryotype médullaire est également utile à la recherche d'une anomalie clonale, différente d'une translocation t(9;22).

La biopsie médullaire n'est que rarement nécessaire au diagnostic de polyglobulie de Vaquez. Si elle est réalisée, elle montre une hyperplasie globale de moelle osseuse riche avec des mégacaryocytes nombreux regroupés en amas. La biopsie permet surtout d'éliminer une myélofibrose (v. paragraphe 5.2.1 « Myélofibrose »).

Le taux d'érythropoïétine sérique est théoriquement diminué dans la maladie de Vaquez, et augmenté dans les polyglobulies secondaires, mais il peut être normal dans les deux cas, ce qui limite son intérêt diagnostique. Le dosage des phosphatases alcalines leucocytaires (PAL) n'est plus pratiqué et le dosage de la vitamine B12 est abandonné dans ce contexte. Enfin, la recherche d'une hémoglobine hyperaffine (P50), le dosage de la carboxyhémoglobine, la recherche de mutation du gène du récepteur de l'hémoglobine ou du gène du Von Hippel-Lindau (VHL) sont des examens réservés à des cas difficiles ou particuliers dans leur présentation.

Diagnostic différentiel

Les « fausses polyglobulies » sont éliminées par la mesure isotopique de la masse sanguine. Le principal problème est donc d'identifier une éventuelle cause de polyglobulie secondaire et d'éviter de multiplier inutilement les examens complémentaires. La cause la plus fréquente de polyglobulie secondaire est l'hypoxie chronique, d'origine respiratoire (insuffisance respiratoire) ou cardiaque (shunt droite-gauche). La mesure de la saturation artérielle en O₂ ou, mieux, une étude de gaz du sang font le diagnostic. Une hypoxie chronique tissulaire peut aussi être liée à une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène. La recherche d'une hémoglobine hyperaffine est un examen nécessaire en l'absence de cause secondaire et d'argument suffisant pour poser le diagnostic de Vaquez. Le tabagisme chronique peut être retenu comme cause de polyglobulie, si la carboxyhémoglobine est augmentée. Les polyglobulies secondaires par sécrétion pathologique d'érythropoïétine sont rares et principalement d'origine tumorale : tumeurs malignes sécrétantes du rein, du cervelet (exceptionnels hémangioblastomes) ou du foie (hépatocarcinomes), plus rarement tumeurs bénignes (kystes rénaux, fibromes utérins). La mutation JAK2 V617F peut être retrouvée dans d'autres syndromes myéloprolifératifs que la maladie de Vaquez mais jamais dans une polyglobulie secondaire. Il existe aussi d'exceptionnelles polyglobulies à érythropoïétine sérique élevée liées à une mutation du gène de Von Hippel-Lindau.

Les autres syndromes myéloprolifératifs peuvent être un diagnostic différentiel de la maladie de Vaquez, en particulier la thrombocythémie essentielle. La polyglobulie peut, par exemple, être masquée par une carence martiale liée à des hémorragies occultes. Il faut donc parfois devant une thrombocytose surveiller l'hématocrite et réaliser une masse sanguine après administration d'un traitement martial, si un syndrome myéloprolifératif est suspecté.

Dans les cas difficiles, un avis spécialisé est indispensable : un patient peut avoir une maladie de Vaquez authentique et une insuffisance respiratoire ; par ailleurs, environ 10 % des patients atteints de Vaquez n'ont pas de mutation de JAK2.

Il existe aussi de très rares polyglobulies primitives, congénitales et familiales, liées à une mutation du récepteur à l'érythropoïétine. Cette hypothèse est à évoquer chez des sujets jeunes (< 40 ans) et lorsque le bilan étiologique est négatif.

Enfin, le diagnostic d'érythrocytose pure idiopathique est un diagnostic d'exclusion et « d'attente », qui justifie une surveillance au moins annuelle de l'hématocrite.

ÉVOLUTION ET COMPLICATIONS

Les complications de la maladie sont de deux ordres : les complications vasculaires, parfois inaugurales, liées à l'hyperviscosité sanguine, et les complications hématologiques, survenant à long terme, liées à l'évolution de la maladie.

La maladie de Vaquez est une maladie chronique. Les malades bien suivis ne présentent que rarement des complications vasculaires. Ils peuvent mener une vie normale si la prolifération médullaire est bien contrôlée. Les transformations en leucémie aiguë et en myélofibrose secondaire surviennent après de nombreuses années d'évolution, mais sont de mauvais pronostic.

Complications vasculaires

Ce sont des thromboses, veineuses et artérielles, et plus rarement des hémorragies. Elles sont la conséquence de l'hyperviscosité sanguine et de la thrombocytose. Une complication vasculaire peut être inaugurale dans la maladie de Vaquez, mais son risque persiste tout au long de l'évolution, surtout si la maladie est mal équilibrée ou négligée. En l'absence de traitement, c'est la cause la plus fréquente de décès. Une thrombocytose associée est un facteur aggravant. Les facteurs de risque vasculaire classiques sont aussi des facteurs aggravants du risque vasculaire chez les patients atteints de Vaquez (âge, antécédent thrombotique, diabète associé, tabac, dyslipidémie...), d'autant plus que l'hématocrite et le volume globulaire total sont très augmentés.

1. Thromboses veineuses

Les thromboses veineuses peuvent toucher les veines superficielles et profondes. Il s'agit le plus souvent de phlébites, pouvant se compliquer d'embolie pulmonaire. La maladie de Vaquez peut se compliquer (ou se révéler) par une thrombose des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) ou par une thrombose de la veine porte. 40 à 60 % des syndromes de Budd-Chiari ont pour

cause un syndrome myéloprolifératif. L'hémogramme dans ces cas-là n'est pas toujours très évocateur de syndrome myéloprolifératif : la mesure de la masse sanguine et la recherche de la mutation JAK2 V617F doivent être envisagées en l'absence de cause locale.

2. Thromboses artérielles

Elles peuvent être redoutables. Les thromboses artérielles sont par ordre de fréquence : oblitération artérielle des membres inférieurs, accident vasculaire cérébral, angor et infarctus du myocarde, infarctus mésentérique et thrombose de l'artère centrale de la rétine.

3. Hémorragies

Les hémorragies sont peu fréquentes. Elles sont favorisées par des anomalies fonctionnelles plaquettaires (thrombopathie des syndromes myéloprolifératifs), et majorées par un traitement par anti-inflammatoires. Des hémorragies graves digestives sont possibles, et ce d'autant plus que la pathologie ulcéreuse est plus fréquente chez le polyglobulique. La survenue d'une hémorragie doit faire systématiquement rechercher une cause locale.

Complications hématologiques

L'évolution de la maladie de Vaquez peut se faire vers deux types de transformations hématologiques, de pronostic sévère : la myélofibrose secondaire et la leucémie aiguë.

1. Myélofibrose secondaire

Une myélofibrose secondaire s'installe très progressivement, après dix à vingt ans d'évolution de la maladie de Vaquez, chez environ 30 % des patients. Elle se traduit par une anémie et une splénomégalie progressive. Le tableau clinique n'est pas différent de celui d'une myélofibrose primitive : anémie avec hématies déformées (dacryocytes), érythromyélie, splénomégalie volumineuse. Le diagnostic est confirmé par la biopsie médullaire. L'évolution en myélofibrose fait partie de l'histoire naturelle de la maladie de Vaquez, mais un traitement prolongé par saignées seules et un mauvais contrôle de la thrombocytose pourraient augmenter le risque de myélofibrose, même si les données objectives pour l'affirmer sont peu nombreuses. La survie est d'environ 3 à 5 ans.

2. Transformation en leucémie aiguë

La transformation en leucémie aiguë survient dans environ 10 % des cas après 10 ans d'évolution et 15 % après 15 ans. Elle est volontiers précédée par une phase de myélodysplasie. Le pronostic est sombre, avec généralement une survie limitée à quelques mois. La chimiothérapie utilisée dans les leucémies aiguës de novo est peu ou pas efficace. Comme la transformation en myélofibrose, la transformation en leucémie aiguë fait partie de l'histoire naturelle de la maladie de Vaquez. Cependant, certains traitements comme le phosphore 32 ou les alkylants augmentent le risque. Ces traitements, au pouvoir leucémogène fort, ne sont presque plus employés. L'hydroxyurée et le pipobroman semblent moins leucémogènes, mais leur utilisation doit tout de même rester prudente chez les sujets jeunes.

PRINCIPES DU TRAITEMENT

Le traitement a d'abord pour but de réduire la polyglobulie afin d'éviter les complications vasculaires directement liées à l'hyperviscosité sanguine, et de maintenir un chiffre normal de plaquettes. Le traitement de fond, prescrit à long terme, permet d'allonger la survie des patients. La recherche de la meilleure qualité de vie possible doit être constante dans cette maladie chronique.

Saignées

Les saignées thérapeutiques sont indiquées pour faire rapidement baisser l'hématocrite et le taux d'hémoglobine. Lorsque l'hématocrite est très élevé (> 60 % chez l'homme, > 56 % chez la femme) ou si la polyglobulie est mal tolérée (signes neurologiques ou vasculaires), c'est une urgence médicale.

Une saignée de 300 à 400 mL sera pratiquée 2 ou 3 fois par semaine jusqu'à correction de l'hématocrite (< 45 %). Le traitement de fond par saignées seules n'est pas recommandé, car il est contraignant et donc souvent mal suivi, d'où un risque de mauvais contrôle de l'hématocrite et de survenue de complications vasculaires. De plus, les saignées itératives entraînent une carence martiale, qu'il convient de respecter, mais qui aggrave la thrombocytose.

Traitement médicamenteux

1. Myélosuppresseurs oraux

Il s'agit principalement de l'hydroxyurée (Hydrea) et du pipobroman (Vercyte). Chacun de ces médicaments peut être prescrit en première intention, mais il semble exister un risque plus important de transformation aiguë à long terme avec le pipobroman. Le traitement peut débuter par une phase d'attaque jusqu'à normalisation de l'hémogramme (rémission hématologique). Le traitement d'entretien, à plus faible dose, est poursuivi à long terme sous surveillance hématologique clinique et biologique régulière (hémogramme tous les 15 jours en phase d'attaque puis tous les 2 mois environ en phase d'entretien).

2. Phosphore 32

Le phosphore 32 est administré par voie veineuse, en une seule injection, qui entraîne une rémission hématologique en 2 à 3 mois, persistant pendant 1 à 2 ans. Il n'est presque plus utilisé en raison d'un risque de leucémogénèse élevé. Ses indications actuelles sont très limitées : sujets très âgés ou chez qui la surveillance est impossible, ou échec des traitements oraux.

3. Interféron alpha

L'interféron alpha peut être utilisé dans la polyglobulie de Vaquez, notamment chez les sujets jeunes (< 50 ans) chez qui le risque potentiel leucémogène des myélosuppresseurs est redouté. C'est un traitement efficace, qui peut être prescrit sous forme retard en une injection par semaine. Les effets secondaires sont alors modérés.

4. Anagrélide

L'anagrélide (Xagrid) est un médicament original, qui inhibe spécifiquement la lignée plaquettaire. Il est surtout utilisé dans la thrombocytémie essentielle mais aussi dans les polyglobulies avec hyperplaquettose importante.

Traitements adjuvants

L'aspirine à faible dose (100 mg/j) diminue les complications thromboemboliques chez les patients atteints de maladie de Vaquez. Ce médicament doit donc être prescrit en l'absence de contre-indication. Un traitement hypo-uricémiant sera prescrit si nécessaire. Il est crucial de contrôler les facteurs de risque vasculaire associés. Le traitement des thromboses constituées fait appel aux traitements anticoagulants classiques. Le prurit peut nécessiter un traitement antihistaminique.

SURVEILLANCE

Le choix thérapeutique et la mise en route du traitement est affaire de spécialiste. La meilleure qualité de vie possible doit être recherchée pour les patients, en limitant les effets secondaires indésirables des médicaments. La surveillance sera clinique et biologique. Elle nécessite une collaboration étroite entre le médecin spécialiste, le médecin généraliste et le patient. La rémission hématologique sera en règle obtenue en quelques semaines grâce aux saignées et au traitement myélopressur (normalisation de l'hémogramme, régression des signes fonctionnels et de la splénomégalie). En cas de complication thrombotique, la surveillance sera clinique et celle du traitement anticoagulant choisi. ■

Remerciements pour l'iconographie :
Dr Jean-Christophe Ianotto, service d'hématologie, CHU de Brest.

L'auteur déclare n'avoir aucun conflit d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Pour en savoir plus

► Maladie de Vaquez

Rain JD
(Rev Prat 2005;55[15]:
1659-68)

► Maladie de Vaquez

Référentiel rédigé sous
l'égide de la Société française
d'hématologie
<http://sfh.hematologie.net>

► Diagnostic, pronostic, traitement et surveillance des polyglobulies

Conférence de consensus, 1993
<http://www.anaes.fr> (onglet publi-
cations, puis hématologie)

► Hématologie et transfusion

B. Varet, *et al*, Collection des
Abrégés Masson, (chap. 9)

MINI TEST DE LECTURE

A / VRAI ou FAUX ?

- 1 Une polyglobulie doit être évoquée devant une augmentation du taux d'hématocrite.
- 2 Une polyglobulie vraie est définie par l'augmentation du volume globulaire isotopique.
- 3 Une carence martiale peut masquer une polyglobulie.

B / VRAI ou FAUX ?

- 1 La recherche de la mutation JAK2 V617F peut se faire à partir d'un prélèvement sanguin.
- 2 La mutation JAK2 V617F est spécifique de la maladie de Vaquez.
- 3 La mutation JAK2 V617F peut être retrouvée dans d'autres syndromes myéloprolifératifs.

C / QCM

Devant une élévation de l'hématocrite, quels éléments sont en faveur d'une maladie de Vaquez ?

- 1 Une splénomégalie.
- 2 Une érythrose faciale.
- 3 Une augmentation du volume globulaire total.
- 4 Une lymphocytose.
- 5 Une hyperplaquettose.

Réponses : A : V, V, V / B : V, F, V / C : 1, 5.