

Item 165 : Maladie de Vaquez

Date de création du document 2009-2010

OBJECTIFS

ENC :

- Diagnostiquer une maladie de Vaquez

INTRODUCTION

La maladie de Vaquez est un syndrome myéloprolifératif souvent compatible avec une survie prolongée. Elle entraîne une polyglobulie dont le risque majeur à court terme est la thrombose. Le risque à long terme est la transformation en leucémie aiguë ou en myélofibrose.

Survenant généralement après 50 ans, elle est plus fréquente chez l'homme.

1. CIRCONSTANCES DE DÉCOUVERTE

- Le plus souvent par un **hémogramme** pratiqué lors d'un bilan.
- Par une **érythrose** apparue progressivement, cutanéomuqueuse, plus visible au niveau du visage et des mains.
- Par des signes cliniques liés à l'**hyperviscosité** (signes vasculaires ou neurosensoriels) : céphalées, vertiges, troubles visuels, paresthésies, thrombose veineuse ou thrombose artérielle.
- Par un signe lié au syndrome myéloprolifératif, principalement prurit à l'eau et splénomégalie.

2. L'HÉMOGRAMME MONTRE :

- Une **augmentation proportionnelle de l'hémoglobine et de l'hématocrite suspecte** une polyglobulie sont :

	Homme	Femme
Hémoglobine	> 170 g/L	> 160 g/L

(référence : Conférence de consensus organisée par la Société Française d'Hématologie sous l'égide de l'Agence Nationale pour le Développement de l'Évaluation Médicale, ANDEM).

- Une **hyperleucocytose** modérée avec polynucléose neutrophile (2/3 des cas).
- Une **hyperplaquettose** (2/3 des cas).

La VS est nulle ou très basse.

3. LA DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE

On vérifiera, avant de pratiquer des examens complémentaires, que le reste du bilan clinique est normal (en dehors d'une éventuelle splénomégalie déjà citée) et ne comporte en particulier aucun signe en faveur d'une hémococoncentration (diurétiques) ou d'une polyglobulie secondaire : signes d'insuffisance respiratoire ou signes évocateurs d'une tumeur (rein, cervelet...).

La maladie de Vaquez est une polyglobulie vraie : l'examen qui permet de l'affirmer est la détermination isotopique de la masse globulaire (> 120 % de la normale). Cet examen n'est cependant plus systématique (en cas d'hématocrite > 60 % ou de signes évocateurs de syndrome myéloprolifératif comme splénomégalie, hyperleucocytose et/ou hyperplaquettose).

La démarche repose prioritairement sur la positivité ou non de la recherche de la mutation JAK2 (JAKV617F) sur les cellules sanguines (polynucléaires et/ou plaquettes). On recherchera par l'interrogatoire et l'examen clinique, des signes d'hyperviscosité nécessitant un traitement urgent.

3.1. LA MUTATION JAK2 EST PRÉSENTE DANS PLUS DE 95 % DES MALADIES DE VAQUEZ

C'est donc un signe biologique majeur.

Cette mutation est cependant retrouvée également dans d'autres syndromes myéloprolifératifs : Thrombocytémie Essentielle (TE) et myélofibrose primitive (splénomégalie myéloïde). Dans ces deux maladies la fréquence de la positivité de la mutation est d'environ 50 %.

Cette absence de critère biologique spécifique a mené à la *classification diagnostique des syndromes myéloprolifératifs de l'OMS* .

(Bibliographie : Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organisation criteria and point-of-care diagnostic algorithms, *Leukemia*. 2008;22:14-22.)

Pour la maladie de Vaquez les critères comportent :

- 2 critères majeurs :
 - Augmentation de l'hémoglobine à l'hémogramme
 - Présence de la mutation JAK2

- 3 critères mineurs :
 - Érythropoïétine (EPO) sanguine basse
 - Pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes
 - Hyperplasie des lignées myéloïdes à la biopsie ostéomédullaire

- Le diagnostic de maladie de Vaquez est acquis lorsque l'on a :
 - Les 2 critères majeurs + 1 critère mineur
 - Ou 1 critère majeur et 2 critères mineurs

La réalisation des examens permettant l'obtention des critères mineurs peut être programmée dans l'ordre suivant :

- Dosage de l'EPO sérique.
- Cultures de progéniteurs érythroïdes in vitro (à partir des cellules sanguines ou médullaires) à la recherche d'une « pousse spontanée », c'est-à-dire l'obtention de colonies érythroïdes sans adjonction d'EPO.
- La biopsie ostéomédullaire à la recherche de l'hyperplasie des trois lignées myéloïdes (et d'une éventuelle myélofibrose).

3.2. LORSQUE LA MUTATION JAK2 EST ABSENTE :

La démarche diagnostique comporte alors les étapes suivantes, cliniques et biologiques, souvent intriquées dans le temps :

- Affirmer la polyglobulie vraie par une détermination isotopique du volume globulaire.
- Éliminer une polyglobulie secondaire.

- Regrouper les éléments en faveur d'une maladie de Vaquez.
- Pratiquer des examens spécialisés pour confirmer le diagnostic.

3.2.1. La détermination isotopique du volume globulaire

Elle est réalisée par une technique de dilution isotopique.

Une polyglobulie vraie est définie par un volume globulaire > 125 % du volume théorique (selon poids, taille et sexe).

Il n'est pas nécessaire de pratiquer cet examen en cas d'hématocrite > 60 %.

3.2.2. Éliminer une polyglobulie secondaire

Les **2 examens majeurs** à pratiquer pour rechercher une polyglobulie secondaire sont :

- L'échographie abdominale
- Les gaz du sang artériels

Les hypoxémies :

Il s'agit de toutes les hypoxémies prolongées et importantes quelle que soit leur cause. Elles sont dominées par les insuffisances respiratoires chroniques mais on peut citer aussi : le syndrome d'apnée du sommeil, les polyglobulies d'altitude, les shunts artériovoineux, les cardiopathies cyanogènes, les hémoglobines hyper-affines pour l'oxygène.

Les tumeurs :

- Le rein : cancer surtout, avec peu de signes cliniques.
- Le foie : surtout le cancer secondaire du foie sur cirrhose.
- Le fibrome utérin et les autres tumeurs utérines ou ovariennes.
- L'hémangioblastome du cervelet : rare, avec signes cliniques d'hypertension intracrânienne et syndrome cérébelleux.

3.2.3. Regrouper les éléments cliniques et de l'hémogramme classiques en faveur d'une maladie de Vaquez

- Pas de signe de polyglobulie secondaire
- Prurit à l'eau
- Splénomégalie (2/3 des cas)
- Hyperleucocytose
- Thrombocytose

3.2.4. Pratiquer les autres examens nécessaires pour rechercher les critères de l'OMS (voir plus haut)

- Le dosage de l'érythropoïétine sanguine : en principe bas dans la maladie de Vaquez et élevé dans les polyglobulies secondaires, mais il existe des zones de recouvrement avec les valeurs normales et quelques polyglobulies secondaires.
- La biopsie ostéo-médullaire qui permet de faire le diagnostic et le bilan de syndrome myéloprolifératif.
- Les cultures de progéniteurs hématopoïétiques.

4. LE DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL

4.1. LES FAUSSES POLYGLOBULIES

Les syndromes thalassémiques hétérozygotes

À l'hémogramme il existe une augmentation du nombre d'hématies mais elle est particulière, associée à :

- une microcytose des hématies,
- un hématocrite et une hémoglobine non augmentés.

Le bilan martial est normal et le diagnostic repose sur l'origine géographique, l'enquête familiale et l'électrophorèse de l'hémoglobine.

Ce tableau ne doit pas être confondu avec celui d'une maladie de Vaquez associée à une carence martiale (par exemple par hémorragies gastriques occultes, fréquentes dans cette maladie) : on retrouve alors également une microcytose sans anémie mais le bilan martial est perturbé (fer sérique et ferritinémie effondrés).

Les hémococoncentrations

Il existe une augmentation parallèle de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des hématies. Elles correspondent à des tableaux cliniques particuliers : brûlures étendues, prise de diurétique, réanimation...

L'état de pléthore

L'état de pléthore correspond souvent à des hommes jeunes avec surcharge pondérale et autres facteurs de risques vasculaires associés. La mesure de la masse globulaire est alors normale.

4.2. LES AUTRES VRAIES POLYGLOBULIES

Les polyglobulies secondaires

Elles ont en commun :

- une augmentation de la masse globulaire
- une absence de mutation JAK2
- une érythropoïétine sérique élevée
- une absence de pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes
- la disparition de la polyglobulie après le traitement de la cause.

Il s'agit de causes anoxiques ou tumorales (voir plus haut).

Les autres syndromes myéloprolifératifs, et en particulier la TE (Thrombocytémie Essentielle) et la myélofibrose primitive.

5. LES COMPLICATIONS DANS LA MALADIE DE VAQUEZ

5.1. LES THROMBOSES

Les thromboses sont les principales à redouter tout le long de cette maladie chronique (première cause de décès). Artérielles ou veineuses, elles sont liées à l'hyperviscosité, à l'hypervolémie, à l'hyperplaquettose. Leur prévention est l'objectif majeur du traitement. Elle sera au mieux assurée en maintenant l'hématocrite au-dessous de 45 %, associé à un traitement par l'aspirine à faible dose et la lutte contre les autres facteurs de risque vasculaires éventuels (obésité, tabac, sédentarisme...).

5.2. LES COMPLICATIONS À LONG TERME

Les complications à **long terme** sont communes à tous les syndromes myéloprolifératifs : transformation en splénomégalie myéloïde (myélofibrose) ou en leucémie aiguë. Elles surviennent en règle après une ou deux décennies d'évolution de la maladie et ne concernent pas la majorité des patients.

6. LES PRINCIPES DU TRAITEMENT DE LA MALADIE DE VAQUEZ

6.1. LES SAIGNÉES

Les saignées constituent le traitement d'urgence des malades symptomatiques et le premier traitement de tous les patients.

Elles ont une action immédiate sur le risque vasculaire en diminuant le volume sanguin total.

Puis, elles induisent une carence martiale (à respecter) et freinent alors l'érythropoïèse. Elles favorisent cependant l'hyperplaquettose et sont difficilement effectuées durant de longues années avec efficacité. Elles doivent être de 300 ml/saignée, 2 à 3 fois par semaine au début puis tous les 1 à 3 mois en fonction de l'hématocrite.

6.2. LES MYÉLOSUPPRESSEURS

Les myélosuppresseurs sont très efficaces mais posent le problème de leur potentiel leucémogène à long terme.

6.2.1. L'Hydroxyurée (Hydréa®)

C'est le plus utilisé.

Gélules à 500 mg. 2 à 4 gélules par jour en traitement d'attaque avec 1 contrôle par semaine puis selon les résultats de l'hémogramme avec 1 contrôle mensuel. Ce médicament entraîne une macrocytose des hématies.

6.2.2. Le Pipobroman (Vercyte®)

C'est une alternative à l'hydroxyurée.

Comprimés à 25 mg. Même type de traitement et de surveillance qu'avec l'Hydréa.

6.2.3. L'Interféron α

L'Interféron α a montré son efficacité et sera plus volontiers prescrit chez les sujets jeunes et les femmes enceintes.

6.2.4. L'aspirine

L'aspirine à faible dose a montré son efficacité dans la prévention des thromboses.

7. ANNEXES

BIBLIOGRAPHIE

- Tefferi A, Vardiman JW. : Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: The 2008 World Health Organisation criteria and point-of-care diagnostic algorithms, *Leukemia*. 2008;22:14-22.