



Maladie de Vaquez Diagnostic et Traitement

Pr. Jean-Didier Rain

Angers le 02 octobre 2004

Introduction

Diagnostic simple

Sur données cliniques et biologiques

- Affirmer polyglobulie et son origine primitive

Diagnostic précoce sur NFS suspecte avant complication vasculaire révélatrice (29 %)

Traitement : trois objectifs

- Ramener l'hématocrite à 45 % pour diminuer les risques de thrombose,
- Ne pas favoriser :
 - l'évolution vers la splénomégalie myéloïde,
 - la transformation en leucémie,
- Privilégier la qualité de vie chez des patients souvent âgés.

Données cliniques

- Découverte
 - . Sur NFS systématique
 - . Devant complication vasculaire
 - . Devant signes fonctionnels évocateurs.
- Hyperviscosité sanguine → céphalées, vertiges, acouphènes, troubles visuels, paresthésie
- Prurit à l'eau, érythromélagies des extrémités,
- Asthénie,
- L'examen retrouve une érythrose cutanéomuqueuse, une splénomégalie (30 à 50 %).

Hémogramme

➤ Gr, Hb, Ht. Microcytose parfois,

Si Ht > 48 % chez la femme

> 51 % chez l'homme

Rechercher une polyglobulie

En dessous de ces chiffres, surveillance

sauf en cas de thrombose portale

Si Ht > 60 % chez l'homme

> 55 % chez la femme

Le volume globulaire est toujours augmenté

Masse sanguine cependant souhaitable.

Chiffres intermédiaires, masse sanguine indispensable

Mesure de la Masse Sanguine

Volume globulaire par dilutions des GR autologues marqués au ^{51}Cr

Volume plasmatique par dilution de sérum albumine marqué à l'iode 125

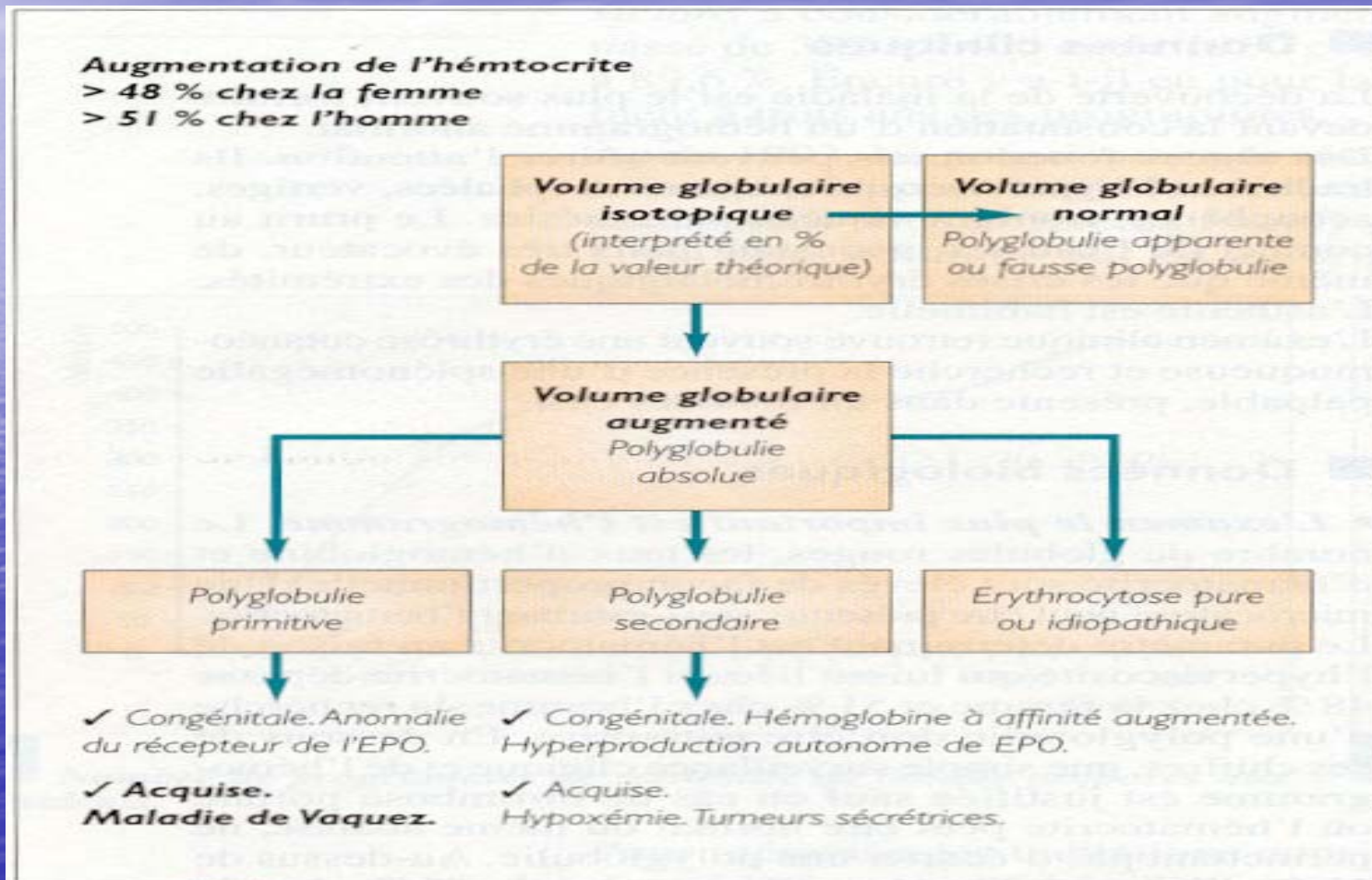
Résultats en ml/kg, sous estiment le VG chez les obèses, en pourcentage de la valeur théorique normale,

Polyglobulie si VG \geq 125 % de la valeur théorique,

Si VP \searrow Hémococoncentration expliquant l'Ht élevé malgré un VG normal

Rechute Masse sanguine pas nécessaire

La mesure du VG point de départ du diagnostic et du classement des polyglobulies



Critères de la maladie de Vaquez selon le Polycythemia vera study group (PVSG)

Groupe A	Groupe B
Volume globulaire ≥ 36 mL/kg chez l'homme ≥ 32 mL/kg chez la femme	Hyperplaquettose Plaquettes ≥ 400.10 ⁹ /L
Saturation artérielle en O₂ ≥ 92 %	Hyperleucocytose Globules blancs ≥ 12.10 ⁹ /L
Splénomégalie	Score des PAL > 100
	Vitamine B12 sérique ≥ 900 pg/mL ou capacité latente de liaison de la vitamine B12 > 2 200 pg/mL

Le diagnostic de maladie de Vaquez requiert les 3 critères du groupe A ou les 2 premiers du groupe A et 2 des critères du groupe B.

Critiques

- . Critères anciens critiquables,
 - . Ne tient pas compte des tests récents fiables,
 - . VG en ml/kg sous estimé chez les obèses,
 - . PAL peu discriminative, mauvaise reproductibilité,
- . Dosage de la B₁₂ et de la capacité latente de liaison peu fiable dans les valeurs hautes.

Critères de la Maladie de Vaquez proposés par Pearson et Messinezy

Critères A	Critères B
A1 Volume globulaire > de 25 % à la valeur théorique	B1 Plaquettes > $400 \cdot 10^9 / L$
A2 Absence de cause de polyglobulie secondaire	B2 Polynucléaires neutrophiles > $10 \cdot 10^9/L$
A3 Splénomégalie palpable	B3 Splénomégalie prouvée par scintigraphie ou échographie
A4 Marqueur de clonalité, caryotype médullaire anormal	B4 Pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes ou diminution de l'EPO sérique

*Le diagnostic est confirmé en présence de A1 + A2 + A3 ou A4
et A1 + A2 + 2 critères de B.*

Hémogramme

Polynucléose neutrophiles > 10 000 (50%)

Pas de myélémie au début

Hyperplaquettose > 400 000 (60%)

Thrombopathies \searrow agrégabilité à
l'Adrénaline et l'ADP

↗ des granuleux et plaquettes (35%) →
Vaquez

VS proche de 0

Moelle

- Myélogramme sans intérêt sauf pour caryotype.
Anomalies (15-20%)
Trisomies 1, 8, 9, anomalies ou délétions 13q ou 20q
- Biopsie médullaire
Intérêt discuté et discutable
Critères OMS
Hyperplasie trois lignées
Augmentation des mégacaryocytes, grande taille,
Hyperploïdie, \nearrow réticuline
Réservé aux cas difficiles ou douteux
- Etude de clonalité par sondes d'ADN liées au chromosome x, se fait par des techniques de B.M.

Erythropoïétine

Taux normal ou diminué en faveur de PV1

Sous traitement reste bas 2 fois/3

Hypersensibilité des BFU-E à l'EPO

et taux bas d'EPO sont liés

Critères non indépendants

Culture des BFU-E

- BFU-E du Vaquez hypersensibles à l'EPO
- Culture des progéniteurs érythroïdes sanguines ou médullaires → croissance des BFU-E, C.E.E.
- Très en faveur d'une PV 1 ou à venir
- Zone d'incertitude pour culture à partir du sang,
- Techniques chères, mal standardisées, disponibles dans peu d'hôpitaux (I. Dobo 2004)

Autres examens - I -

Gaz du sang. Sa O₂ > 92 %

Sa O₂ < 92 % même intermittente → PV2

Apnée du sommeil – Enregistrement nocturne

Carboxyhémoglobine < 2 % chez non fumeurs

PV liée au tabac rare – Facteur de risque
supplémentaire

Coexistence Vaquez – IRC

Autres examens - II -

Echographie abdominale

Préciser la taille de la rate. Critère mineur.

Ecarter Hépatome, K du sein

Kystes rénaux très fréquents

Polykystose rénale parfois responsable de
PV 2

TDM cérébral si troubles neurologiques

Autres examens - III -

Fer sérique, Ferritine \searrow , B₁₂ \nearrow liée à
l'hyperleucocytose , PAL \nearrow

Ni constants, ni spécifiques

Uricémie – risque de goutte

Examens de Biologie Moléculaire (B.C.)

PRV1, Mpl, mutation VHL

Actuellement domaine de la recherche

Ecarter les PV non Vaquez - I -

Fausse Polyglobulies

- Pseudopolyglobulie ou P. de Stress, Syndrome de Gaisbock (20 %)
Homme, 60 ans, obèse, hypertendu, tabac, diabète.
VG \nearrow mais dans les limites, hémococoncentration
Risque vasculaire \rightarrow surveillance
 \rightarrow traitement des comorbidités
- Thalassémie hétérozygote – Electrophorèse Hb
- Hémococoncentration aigue
Symptômes cliniques et biologiques de déshydratation

Ecarter les PV non Vaquez - II -

Polyglobulie primitive congénitale,

Rares, transmission dominante .

Mutation au niveau du récepteur de l'EPO

Hypersensibilité des précurseurs à l'EPO

→ Hyperplasie érythroïde

Ecarter les PV non Vaquez - III -

Polyglobulies secondaires

Hypersécrétion d'EPO réactionnelle à hypoxie
tumorale
iatrogène

Hypoxie tissulaire IRC, BPCO, Pickwick

Apnée du sommeil

P. d'altitude

Tabagisme

Cardiopathie congénitale.

Causes rares, caractère familial

- Hb hyperaffine, déficit en 2-3 DPG, méthémoglobinémie
- Polyglobulie congénitale de Chevashia – V.H.L.

Ecarter les PV non Vaquez - IV -

Tumorales, Iatrogènes, post-greffe

Tumorales :

- K rein à cellules claires, hépatome, hémangioblastome.
- Fibromes, kystes rénaux, Hydronéphrose, K. bronchique.
- Phéochromocytomes, T. surrenales ,
→ Hémococoncentration

Iatrogènes

- Androgènes forte dose, EPO (dopage)

PV2 à greffe rénale rôle de l'angiotensine II

Traitement inhibiteur de l'E.C.A.

Autres syndromes myéloprolifératifs

- L.M.C., TE, SM
- Le seul problème la TE
- Si Hb et Ht normaux ou élevés → masse sanguine
- PV avec hyperplaquettose
 - . Début
 - . Au cours de l'évolution

Erythrocytose pure ou idiopathique

- 20 à 30 % selon les équipes,
 - ↘ avec progrès de l'exploration
- Début de Vaquez
- PV 2 de diagnostic non fait
- S. Myéloprolifératif limité à série rouge
- Pas de transformation leucémique en l'absence de traitement myélosuppresseur
 - Risque vasculaire → surveillance, saignée.

Evolution – Complications - I -

- Evolution

sur 12 ans en moyenne si > 60 ans

sur 20 ans et plus chez les sujets plus jeunes

- Les complications posent peu ou pas de problèmes diagnostic

Vasculaires : Hémorragies

: Thromboses Veineuses, Phlébite,
EP, Thrombose porte, Budd-chiari

: Thromboses artérielles, facteurs
favorisants

Evolution – Complications II

- Hématologiques
 - Myélofibrose 2, évolution naturelle du Vaquez,
 - Transformation leucémique liée au traitement myélosuppresseur
 - Risque \nearrow avec le temps 10 % à 10 ans, 15 % à 15 ans,
 - Faible ou nulle si saignée ou $\text{INF}\alpha$ seuls
 - Important et croissant avec les myélosuppresseurs surtout si Tt alkylants ou RT
- HU 8 %, V 15%, P_{32} 18 % (C.B, Misulban idem) à 15 ans
- Soit L.A. type 2 franche > 30% blastes
 - Soit phase de myélofibrose ou de MDS
 - Anomalies caryotypiques fréquentes
 - Délétion 5q ou 7q après P_{32} ou alkylants
 - Délétion 17 p après HU ou V.
 - Evolution < 1 an traitement inefficace

Traitements - Buts

- 1 – Corriger excès hématoците et plaquettes
→ Réduction du risque vasculaire
- 2 – Limiter la myélosuppression pour réduire risque leucémique
- 3 – Tenir compte de la qualité de vie, patients âgés avec polypathologie

Les moyens dont on dispose

- Saignée (urgence, fond)
- Interferon α , PEG Interferon
- Chimiothérapie
 - HYDREA
 - VERCYTE
 - CHLORAMINOPHENE
 - MISULBAN
- Phosphore 32

Traitement – Choix difficile

En urgence

Saignée pour ramener l'hématocrite à la normale

Traitement de fond

■ Sujet jeune < 50 ans ou femme enceinte

Saignée ± Anagrelide ou INF_{α}

■ Sujet d'âge mûr

INF_{α} (PEG- INF_{α}) ou CT par Hydroxyurée ou Pipobroman

■ Sujet âgé (> 70 ans) ou non observant quant au traitement régulier et à la surveillance ou dont l'espoir de vie est réduit à quelques années.

Phosphore 32

Avantages et Inconvénients des principaux traitements

	Compliance	Tolérance	Efficacité sur les complications vasculaires	Risque facilitant l'évolution myélofibrosante	Risque d'induction leucémogène
Saignée au long cours	Très mauvaise	Mauvaise	Médiocre	Très élevé	Très faible
RadioPhosphore	Excellente	Excellente	Bonne	Faible	Elevé
HydroxyUrée	Bonne	Bonne	Bonne	Elevé	Réel
Pipobroman	Bonne	Bonne	Bonne	Faible	Réel
Interféron	Très mauvaise	Très mauvaise	Inconstante	Elevé	Nul
Anagrelide	Mauvaise	Moyenne variable	Bonne	Elevé	Nul

Saignées

Traitement de référence en urgence

250 à 400 ml/2 à 3 jours → Ht 50 %

→ Compléter bilan, attendre effet du traitement.

Traitement de fond, toujours possible

Peu ou pas leucémogène

Inconvénients

→ Carence martiale,

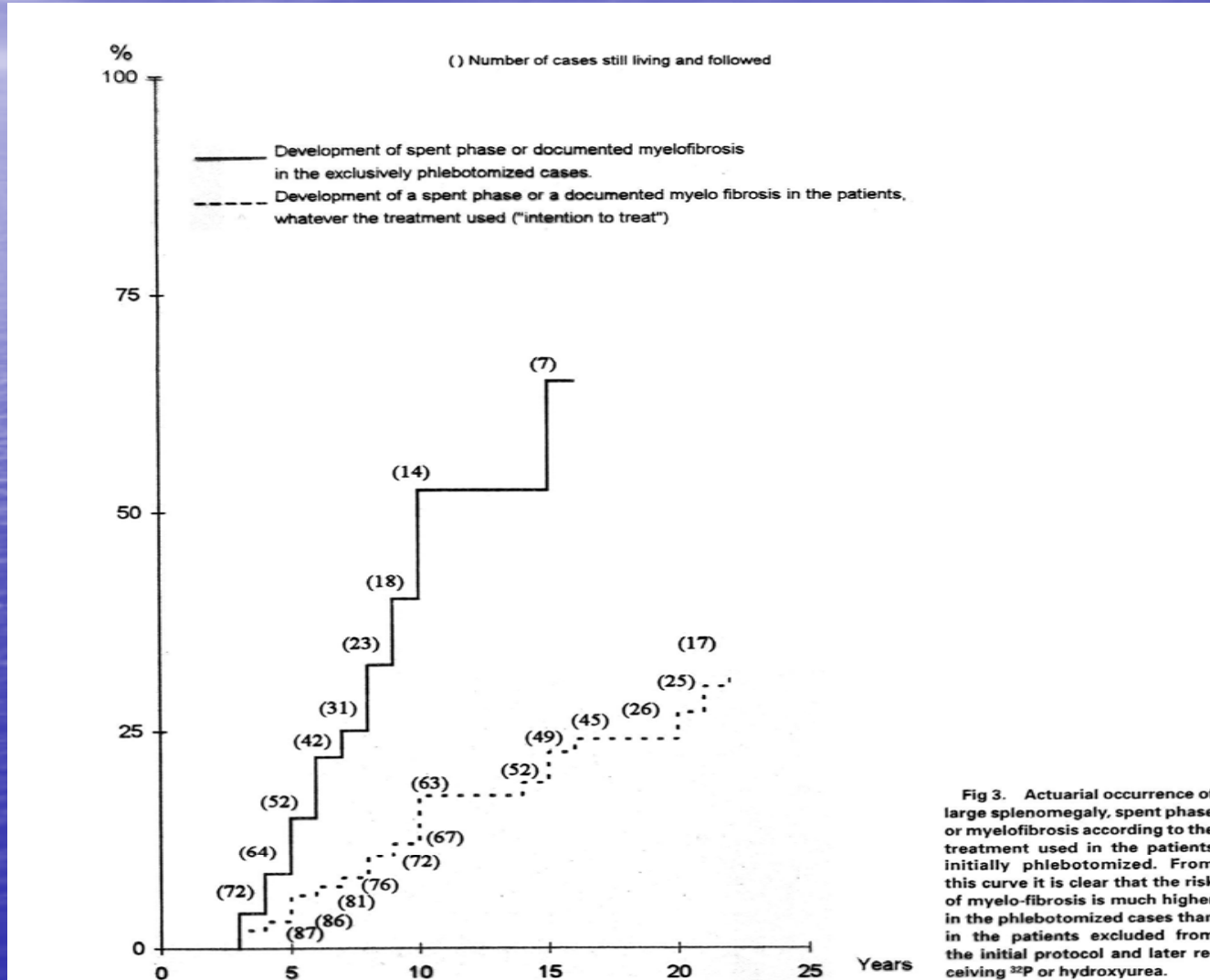
→ Hyperplaquettose,

→ ↗ risque de thrombose

→ Evolution plus rapide vers myélofibrose

En fait non compliance au traitement

Seminars in hematology (janv. 97)



INF α - I -

Lengfelder Ann.Hematol 2000

Silver Int. J. Hematol 2002

SpivaK British J. Hoematol 2002

- . 279 patients
 - 16 études prospectives non randomisées,
 - 3 cas rapportés
- . Dose initiale 3 à 35 mUI/semaine + saignées. Délai 2 mois.
- . 82 % des patients INF α →
 - ↳ Fréquence des saignées
- . 50 % RC avec HT stable, 45 % sans saignée
- . Réduction splénomégalie 77 % des cas
- . Contrôle du prurit 81 % des cas
- . Durée de suivi courte 13 (3-84 mois)
- . 21 % des cas INF α arrêté pour effets secondaires (précoces ou tardifs, surtout après 60 ans)

INF α - II -

- . Rémission cytogénétique dans quelques cas
- . Rémission sans traitement jusqu'à 4,8 ans
- . Pas d'effet mutagène ou tératogène
- . INF α n'empêche pas :
 - l'apparition de myélofibrose,
 - la survenue de thrombose,
 - la transformation leucémique si ALKYLANT antérieurement.
- . Pas de cas de LA si INF α seul
- . Amélioration survie ?
- . Etude prospective en Allemagne - INF α versus HU
- . Utilisation du PEG Interferon

Phosphore 32 (P_{32})

Emetteur β pur, ambulatoire

3,7 MBq/kg (0,1 mCi/kg) → max 8 mCi

- 25 % après 80 ans

Délai 3 – 4 mois série rouge

Tolérance parfaite

RC 90 % moyenne 2 à 3 ans 1ère injection (6 mois – 5 ans)

Résultats moins bons si hyperplaquettose

Durée RC ↘ avec répétition des injections

Risque leucémogène (12 % à 10 ans, 18 % à 15 ans)

Malgré avantages P_{32} qu'après 70 ans

patients non compliants

durée de vie réduite

P_{32} + Entretien Mauvais → double risque leucémique

Misulban, Chloraminophène même risque leucémique

Hydroxyurée (Hydréa)

Antimétabolite : inhibiteur synthèse ADN

Dose attaque 25 mg/kg/j - NFS/15 jours

Dose entretien 10 mg/kg/j – NFS/2 mois

Bonne tolérance sauf peau et muqueuses
(20-30%)

Aphtes, ulcères chroniques de jambe, dyskératoses
→ changement de traitement (50 % des cas)

Leucémie 8 % à 12 ans << à V et P₃₂

Myélofibrose 20 % à 15 ans >> à V et P₃₂

Pipobroman (Vercyte)

Pas de résistance croisée. Action type alkylant.

Dose d'attaque 1,25 mg/kg/j NFS/8jours

Dose d'entretien 0,5 mg/kg/j NFS/2mois

Cytopénies rares mais sévères et prolongées (6 mois)

Tolérance bonne (troubles digestifs)

Meilleur contrôle des plaquettes que HU

Leucémie 12 % à 12 ans - 15 % à 15 ans

Myélofibrose 10 % à 12 ans

Anagrelide

Pas d'AMM – Inhibiteur de la prostaglandine synthétase.

N'agit pas sur cellules souches clonales

Inhibiteur de la maturation des mégacaryocytes

Petite ↘ de l'Ht mais rien sur Gb et myélofibrose

Traitement continu pour maintenir les plaquettes

Pas leucémogène

Tolérance moyenne : céphalée, palpitation, T.D., œdème, asthénie

Traitement d'appoint en cas d'hyperplaquettose

Autres traitements

- Aspirine faible dose 100 mg – ECLAP

 - ↘ Fréquence des thromboses mortelles ou non

Incidents hémorragiques non significatifs

- Carence martiale mal supportée

 - Interruption des saignées

Traitement martial relance la PV

- Prurit

 - ↘ avec RC

Antihistaminiques

U.V. inhibiteur de la résorption de la sérotonine (Prozac – Deroxat – Atarax)

INF α

- Prévention de la goutte Tt Allopurinol 100 à 300 mg/j

- Greffe de moelle, indication exceptionnelle, Glivec ?

- SM post PV et LA. Traitement symptomatique