

Maladie de Vaquez

Item n°165 : Diagnostiquer une maladie de Vaquez

La maladie de VAQUEZ se définit comme un syndrome myéloprolifératif caractérisé par une expansion clonale du tissu myéloïde ayant pour conséquence une augmentation de la production érythrocytaire. Maladie du sujet âgé, elle présente une évolution relativement indolente sous réserve que l'expansion érythrocytaire soit contrôlée. Dans le cas contraire, il s'agit d'une maladie potentiellement grave du fait des complications thrombotiques.

Physiopathologie

La maladie de Vaquez est une prolifération clonale. Le clone anormal intéresse toutes les lignées hématopoïétiques, suggérant l'implication du compartiment des cellules souches pluripotentes dans le développement du processus pathologique. Toutefois, la principale anomalie fonctionnelle réside en une sensibilité anormalement élevée des progéniteurs érythroblastiques à l'érythropoïétine (EPO). Très récemment, il a été montré la présence quasi-constante de la mutation V617F de la tyrosine kinase JAK2. Cette anomalie joue un rôle important dans la transmission du signal en aval du récepteur à l'EPO et rend compte de l'hypersensibilité à l'EPO.

Age et terrain

La maladie de Vaquez est une maladie de l'adulte : l'âge moyen au diagnostic est de 60 ans. Elle est exceptionnelle chez l'enfant et rare chez l'adulte jeune (les sujets de moins de 40 ans ne représentent que 5% des cas).

Aucun facteur prédisposant n'a été documenté.

Signes cliniques

L'installation de la polyglobulie est progressive sur plusieurs mois voire plusieurs années. Pour cette raison, on peut opposer schématiquement :

Une forme asymptomatique : la maladie étant découverte sur un hémogramme systématique. Cette situation est de plus en plus fréquente.

Une forme avancée associant (hors complication) les signes suivants :

- Manifestations cutanées : d'une part l'érythrose faciale ; d'autre part, le prurit à l'eau. Ce dernier signe est très évocateur et doit être recherché par l'interrogatoire.
- Manifestations neurologiques : céphalées, vertiges, troubles visuels, paresthésies liés à l'hyperviscosité sanguine. Des manifestations plus sévères de type déficitaire peuvent être inaugurales mais doivent être interprétées comme des complications (voir § Complications).
- Splénomégalie : fréquente à la phase avancée de la maladie, elle est d'une grande valeur étiologique dans la mesure où sa présence dédouane une polyglobulie secondaire. Pour cette raison, certains proposent la réalisation systématique d'une échographie abdominale. Cet examen est d'autant plus utile qu'il permet de dédouaner une polyglobulie secondaire d'origine rénale (voir § diagnostic différentiel).

Signes biologiques

L'hémogramme montre une élévation du nombre des hématies (au delà de 6 millions/ μ L), de l'hématocrite (au delà de 55%) et du taux d'hémoglobine (au delà de 18 g/dL). L'élévation de l'hématocrite est d'une grande valeur pronostique en regard des complications thrombotiques : un taux supérieur à 65% (20% des cas au diagnostic) expose à court terme le malade à un risque élevé de thrombose veineuse ou artérielle. Le VGM est normal.

L'hémogramme peut aussi montrer (50% des cas) une thrombocytose ainsi qu'une hyperleucocytose et une polynucléose modérées de grande valeur diagnostique quand elle sont présentes. Dans la maladie de Vaquez non transformée (voir § Complications), la myélémie est exceptionnelle. (pancytose).

Le myélogramme est inutile.

La biopsie ostéo-médullaire (BOM) était d'un grand intérêt avant la caractérisation de la mutation JAK2 V617F (voir plus loin). Comme dans tous les SMP, elle montre une richesse anormale du tissu hématopoïétique ainsi qu'une dystrophie mégacaryocytaire de très grande valeur diagnostique. Dans le cas de la maladie de Vaquez, l'hyperplasie du tissu myéloïde porte sur la lignée érythroblastique. La BOM peut montrer dès ce stade une discrète myélofibrose réticulinique de grande valeur diagnostique. Malgré sa valeur, cet examen est de moins en moins pratiqué depuis la caractérisation moléculaire de la mutation de JAK2 (voir plus loin). De plus, la subjectivité de son interprétation a fait que la BOM n'a jamais fait partie des critères standardisés de diagnostic (cf § Diagnostic Positif).

La gazométrie : la teneur et la saturation en O₂ doivent être normales. Ce résultat négatif fait partie intégrante des signes diagnostiques de la maladie de Vaquez. A ce titre, une SaO₂ < 92% a fait longtemps partie des critères majeurs du diagnostic de la maladie (voir § Diagnostic positif).

Le dosage de l'EPO est un test potentiellement informatif, au moins en théorie, pour éliminer une polyglobulie secondaire. Toutefois, en pratique, l'apport de ce test reste relatif. En effet, les zones de recouvrement sont larges, les taux moyens d'EPO étant selon les séries de 8 à 22 mU, 15 à 43 mU et 19 à 35 mU pour les maladies de Vaquez, les polyglobulies secondaires et les sujets normaux, respectivement.

La culture des progéniteurs érythroblastiques : cet examen n'est pas réalisé systématiquement. Toutefois, comme le dosage de l'EPO, il pouvait être utile quand le diagnostic hésitait entre polyglobulie primitive et polyglobulie secondaire. Les résultats montrent une déviation de courbe dose-réponse du nombre de colonies érythrocytaires (CFU-E) en fonction du taux d'EPO introduite dans le milieu de culture. Cette observation traduit l'hypersensibilité des CFU-E à l'EPO.

L'analyse cytogénétique a été abandonnée

La recherche de la mutation de la protéine JAK2 : cette méthode a révolutionné la prise en charge diagnostique de la maladie. Dans plus de 90% des cas, il existe une mutation sur le site 617 de cette protéine, une tyrosine kinase impliquée dans la transduction du signal à l'EPO. Cette mutation « gain de fonction » est d'abord monoallélique puis bi-allélique (d'où le

niveau variable d'expression) et explique l'hypersensibilité à l'EPO. Cette recherche est simple : elle est réalisée à partir des cellules du sang périphérique.

La masse sanguine : la mesure isotopique du volume érythrocytaire total (VET) tient une place à part. En effet, si elle ne permet pas de porter le diagnostic de maladie de Vaquez, elle permet d'affirmer le caractère vrai de la polyglobulie en montrant un VET supérieur à 36 ml/Kg chez l'homme et à 32 ml/Kg chez la femme. A ce titre, cet examen représente la première étape de l'exploration d'une polyglobulie. Pour cette raison, elle est souvent placée immédiatement après l'hémogramme. On doit demander le calcul de la masse sanguine si l'hématocrite est supérieur à 52% chez l'homme et plus de 48% chez la femme. Par contre, il est considéré comme inutile de mesurer la masse sanguine si l'hématocrite est supérieur à 60% chez l'homme et 56% chez la femme. La normalité du VET permet d'éviter les autres explorations qui sont soit douloureuses (ex : la BOM) soit coûteuses. Le volume sanguin total (VST) est un paramètre secondaire. Le VST peut être normal ou légèrement augmenté notamment s'il existe une splénomégalie. La mesure de la masse sanguine, bien que le plus souvent indispensable, peut être toutefois économisée si l'hématocrite dépasse 60%. Dans cette situation, la mesure du VET n'est pas d'une grande utilité et, du fait des délais de rendez-vous, peut éventuellement entraîner un retard coupable dans la réalisation des saignées.

Diagnostic :

La variabilité des signes cliniques et biologiques explique, notamment dans les formes débutantes ou peu évolutives, la difficulté du diagnostic. Pour cette raison, un groupe d'expert a défini un système de paramètres permettant de poser le diagnostic avec certitude. Cette classification proposée en 1986 (Polycythemia Vera Group) a été récemment réactualisée.

Critères principaux (A) :

A1 : augmentation du VET de plus de 25% par rapport au VET théorique. Le VET est exprimé en volume / surface corporelle

A2 : absence de cause de polyglobulie secondaire (voir § Diagnostic différentiel).

A3 : splénomégalie cliniquement perceptible.

A4 : hématopoïèse clonale (ex : anomalie cytogénétique).

Critères secondaires (B) :

B1 : thrombocytose (>400 000).

B2 : hyperleucocytose (>10 000).

B3 : splénomégalie échographique.

B4 : culture des progéniteurs ou diminution du taux d' EPO.

Maladie de Vaquez si : A1 + A2 + A3 ou A4.

Maladie de Vaquez si : A1 + A2 + deux critères B

Par rapport à la classification de 1986, on peut remarquer l'absence de prise en compte de la SaO₂, pourtant essentielle (voir § Signes Biologiques) (critère A), du dosage de la Vit B12 et des phosphatases alcalines leucocytaires (critères B).

La mutation (V617F) sur la tyrosine kinase JAK2 (voir § Physiopathologie) est d'un apport décisif pour la caractérisation des maladies de Vaquez débutantes, elle sera probablement incluse dans un futur proche parmi les critères majeurs.

Diagnostic différentiel

1 – Les fausses polyglobulies ou polyglobulies relatives :

Elles sont définies par un VET normal et correspondent le plus souvent à un état d'hémoconcentration, conséquence d'une réduction du volume plasmatique. Cette situation répond à deux circonstances : soit à une authentique réduction du contenu du volume (ex : déshydratation, hypodipsie), soit à une contraction de l'espace vasculaire, en particulier veineux, dite encore « polyglobulie de stress ». La polyglobulie de stress touche souvent l'homme, l'obèse, l'hypertendu, l'inquiet. En dépit d'un VGT normal, ces polyglobulies présentent un risque de thrombose favorisé par l'hyperviscosité et le terrain.

2 – Les polyglobulies secondaires :

*Polyglobulie secondaire par hypoxie tissulaire :

- Altitude
- Insuffisance respiratoire (BPCO, fibrose).
- Intoxication chronique au CO
- Maladie cardiovasculaire (shunt)
- Déficit en 2,3-DPG (et autres Hb hyperaffines)

*Polyglobulie secondaire par sécrétion inappropriée d'EPO :

- Tumeur rénale (cancer, kyste).
- Hépatome
- Tumeurs du cervelet
- Fibrome utérin

*Polyglobulie d'origine endocrinienne :

- Maladie de Cushing
- Phéochromocytome.

*Polyglobulie constitutionnelle :

- Anomalie du récepteur à l'EPO
- Mutation de VHL

3- L'érythrocytose pure :

Elle se définit comme une polyglobulie vraie (en règle modérée) (+ 25% du VGT) pour laquelle le bilan reste négatif. Sauf analyse particulière, cette présentation peut correspondre soit à une maladie de Vaquez débutante, soit d'une polyglobulie secondaire insuffisamment explorée (notamment Hb hyperaffine). Cette situation est délicate : elle impose les saignées et la mise sous anti-plaquettaires mais doit faire différer la mise sous cytostatiques.

Complications

1- Thromboses :

Les thromboses veineuses ou artérielles constituent la principale complication de la maladie (40% des cas au décours de l'évolution) et la principale cause de mortalité (15% des cas). Le

plus souvent, les thromboses surviennent à une phase non contrôlée de la maladie (phase initiale, maladie négligée ou réfractaire au traitement). C'est dire que, dans certaines situations, la prise en charge (diagnostique et thérapeutique) d'une maladie de Vaquez peut réaliser une véritable urgence, notamment lorsque l'hématocrite est supérieur à 65%. Outre l'hématocrite, les autres facteurs favorisants sont : la thrombocytose et le terrain.

Les thromboses veineuses peuvent être périphériques (ex : phlébite surale) ou profondes (pyléphlébite, syndrome de Budd-Chiari).

Les thromboses artérielles peuvent intéresser tous les axes (coronaire, cérébral, fémoro-poplité). Ces complications peuvent parfaitement survenir sur un réseau artériel sain. Toutefois, au cours de l'évolution, la maladie de Vaquez favorise l'émergence d'une artériosclérose. Dans cette situation, les thromboses surviennent sur un réseau artériel pathologique, dans le cadre d'une maladie pourtant contrôlée.

Ces complications peuvent être efficacement traitées ou prévenues par les saignées sous réserve qu'elles soient réalisées énergiquement, le but étant d'abaisser l'hématocrite au dessous de 45% chez l'homme et 42% chez la femme. Dans la prévention, les antiagrégants ont montré leur efficacité.

Eléments essentiels : il faut lutter contre les co-facteurs de risque vasculaire (tabac, obésité, HTA, etc ..).

2 – Complications hématologiques :

Elles sont de deux ordres : la myélofibrose et la transformation leucémique. Ces deux complications étant parfois intriquées.

La myélofibrose s'observe après 10 ans d'évolution. Le tableau est proche d'une myélofibrose primitive rapidement dominé par l'insuffisance médullaire, les besoins transfusionnels et les complications d'une volumineuse splénomégalie (hypersplénisme, douleurs, rupture).

La transformation leucémique survient également tardivement. Elle est souvent précédée d'une phase de myélodysplasie avec pancytopénie, infiltration blastique partielle et anomalies cytogénétiques. Cette complication est hautement favorisée par l'utilisation en phase chronique d'une chimiothérapie (en règle HYDREA® ou VERCYT®) et surtout par le radiophosphore (P32). Pour cette raison, le P32 est évité chez le sujet jeune et les chimiothérapies doivent être utilisées avec prudence, voire remplacées par des traitements non génotoxiques. Le pronostic de cette complication est très sombre.

3 – Autres complications :

Ulcère et gastrite : fréquent, son mécanisme est mal compris.

Prurit : Il peut être responsable de prurigo souvent invalidant car mal contrôlé par le traitement.

Mots clés : signes cliniques évocateurs (érythrose faciale, prurit à l'eau, splénomégalie) ; l'émergence de JAK2 mutée comme signe quasi-pathognomonique de la maladie ; risque vasculaire ; saignées en urgence dans les formes sévères, anti-agrégants, co-facteurs de risque vasculaire.