



**UE N° 9**

**Cancéro-onco hématologie**

**Objectif ECN: 314**

*Syndromes myéloprolifératifs*

**(1) Diagnostiquer une maladie de Vaquez**

leucémie myéloïde chronique.

thrombocytémie essentielle

D Bordessoule



**Université  
de Limoges**

FACULTÉ  
DE MÉDECINE

# Hémopathies Myéloïdes

Cellules souches polyclonales

Précurseur clonal

Normal

Aplasie

SMP

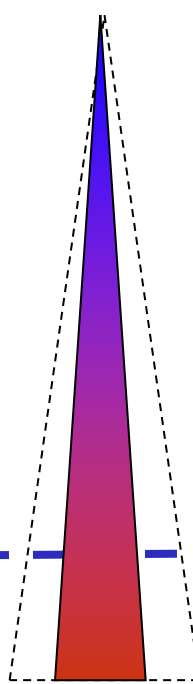
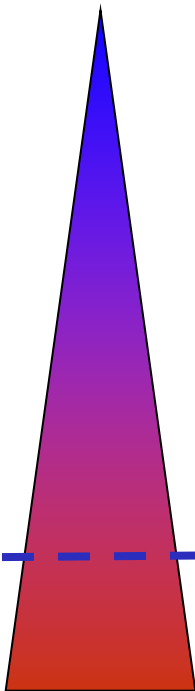
LAM

MDS

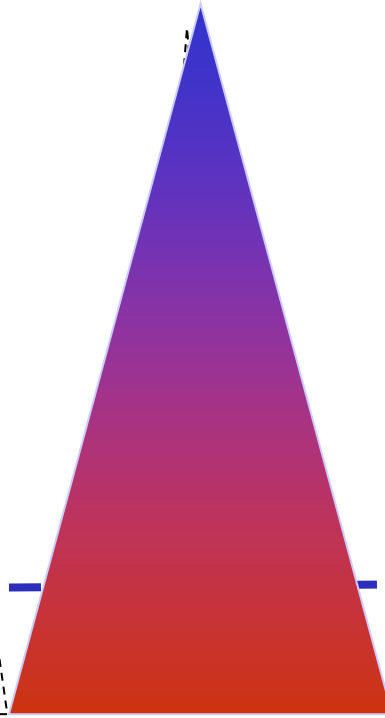
MO



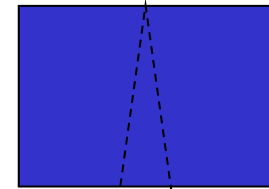
Sang



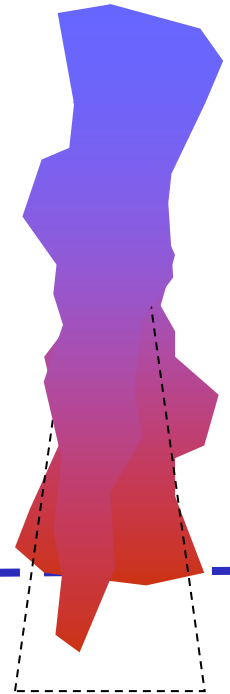
pancytopénie



Expansion +  
différenciation



Arrêt de la  
différenciation



Anomalies de la  
différenciation

# Syndromes myéloprolifératifs

- SMP = proliférations clonales d'une cellule myéloïde avec une maturation préservée => une hyperproduction de cellules matures
  
- Points communs:
  - ↳ Proliférations clonales :
    - splénomégalies
    - *marqueur cytogénétique ou moléculaire*
  - ↳ Evolution / overlap → évolution chronique → transformation aiguë
  - ↳ Pathologie de la cellule souche multipotente → NFS ↗ autres lignées
  
- 4 variétés différentes selon la différenciation et la génétique
  - Chromosome Phi + => **LMC** (prolifération granuleuse) => **bcr-abl +**
  - Chromosome Phi -
    - **Maladie de Vaquez** (prolifération érythrocytaire)  
=> **Jak2+ 95%**
    - **Thrombocythémie essentielle** (prolifération plaquettaire)  
=> **Jak2+ 50%, CaIR + 25%, MPL+5%**
    - **Splénomégalie myéloïde** (prolifération fibreuse)  
=> **Jak2+ 50%, CaIR +35%, MPL+10%**

# MALADIE DE VAQUEZ = POLYGLOBULIE PRIMITIVE

Introduction

## I - DIAGNOSTIC POSITIF

A - Clinique

B - Biologique

1- NFS

2- Masse sanguine

3- anomalies diverses

4- anomalies biologiques diverses

C - Evolution

1- risques de la polyglobulie

2- complications hématologiques

## II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

A - Fausses polyglobulies

B - Polyglobulies secondaires

C - Erythrocytose pure

## III - TRAITEMENT

# MALADIE DE VAQUEZ

## DEFINITION

↪ **Polyglobulie vraie** augmentation du volume globulaire total

↪ **Polyglobulie primitive** : précurseurs érythroblastiques anormaux avec une sensibilité accrue à l'hormone de stimulation de l'érythropoïèse = Erythropoïétine

↪ **Maladie clonale** mutation JAK2 V617F dans 95% des cas comme les autres syndromes myéloprolifératifs :

- Leucémie myéloïde chronique
- thrombocythémie essentielle
- myélofibrose primitive

# I - DIAGNOSTIC POSITIF

## A - SIGNES CLINIQUES (1)

◆ **Epidémiologie :** ↪ > 50 ans, âge moyen au diagnostic 60ans

↪ Prépondérance masculine (sex ratio 1,2)

◆ **Signes non spécifiques de polyglobulie :**

### 1) Erythrose

Coloration rouge pourpre, constante prédominante au niveau du visage + extrémités







## 2) Syndrome d'hyperviscosité sanguine

- ↪ Céphalées, vertiges
- ↪ Acouphènes, scotomes
- ↪ Erythromélgies+++

## 3) Complications révélatrices

- ↪ Troubles ischémiques  
*aphasie, hémiparésie, hémiplégie*
- ↪ Manifestations hémorragiques  
*épistaxis*

## ◆ Signes cliniques évocateurs de maladie de Vaquez

- ↪ Prurit intense, exacerbé à l'eau ++
- ↪ Splénomégalie modérée : 75% cas





# B - DIAGNOSTIC BIOLOGIQUE

## 1) NFS :

### a) Anomalies quantitatives de la lignée rouge :

- ↪ Hémoglobine > 18,5 g/dl chez H  
> 16,5 g/dl chez F

*non spécifiques*

- ↪ Pas d'anomalies morphologiques des GR
- ↪ réticulocytes normaux
- + Hématocrite élevé

### b) Augmentation d'une des deux autres lignées:

- ↪ Hyperleucocytose (50% cas)

*par polynucléose (10000 à 30000/mm<sup>3</sup>)  
basophilie, éosinophilie  
discrète myélémie (5% des éléments)*

*point important +++*

- ↪ Hyperplaquettose (75% cas)

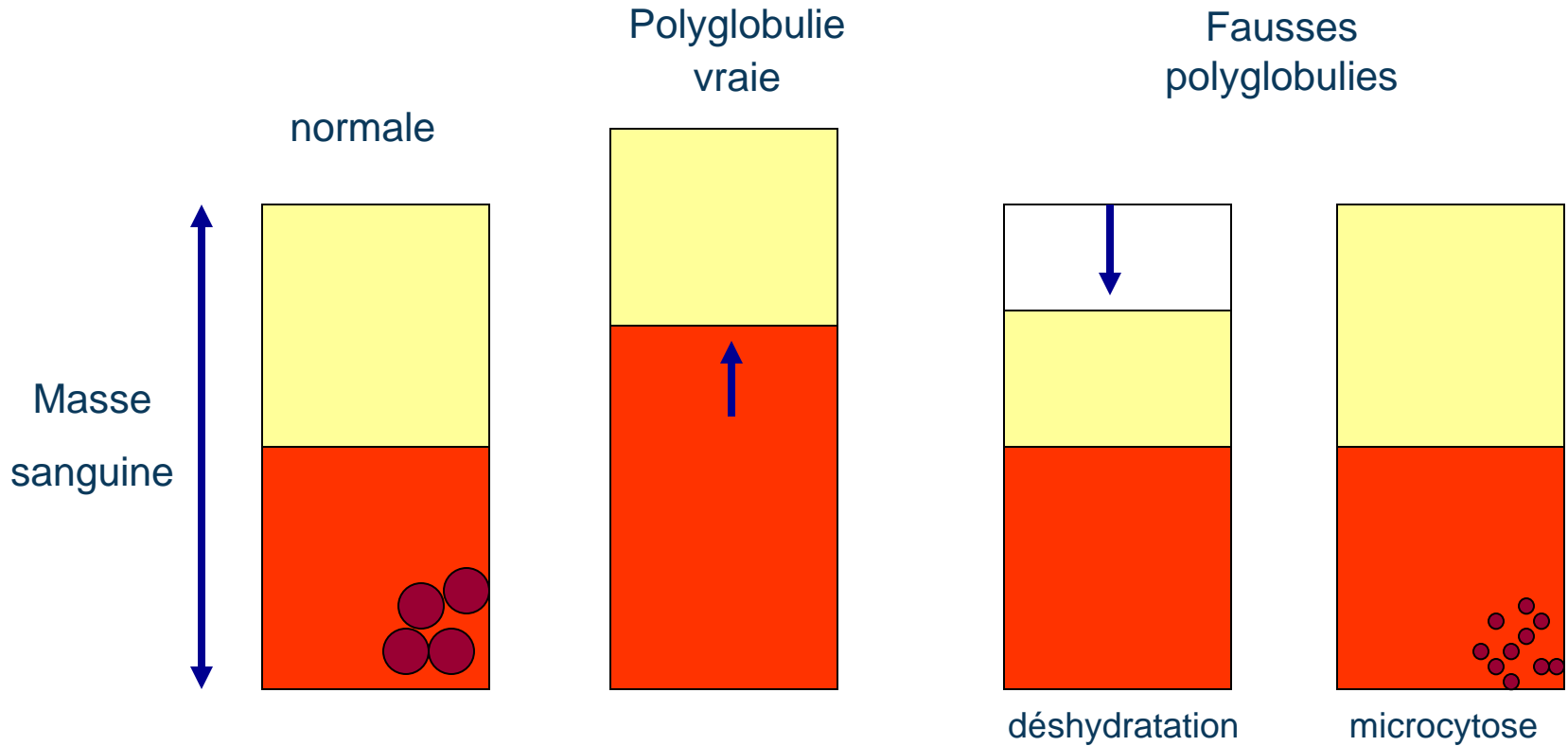
*> 1 000 000/mm<sup>3</sup> dans 10% cas*

## 2) Masse sanguine

- ◆ technique de dilution isotopique
  - seule d'affirmer la polyglobulie **vraie**
  - inutile si l'hématocrite > 60 %
  
- ◆ Augmentation du volume globulaire total (VGT)
  - > 25% de la valeur théorique calculée
  - en VA :
    - > 36 ml/kg chez H
    - > 32 ml/kg chez F
  
- ◆ Elimine les **fausses polyglobulies**  
VGT est < 120% théorique

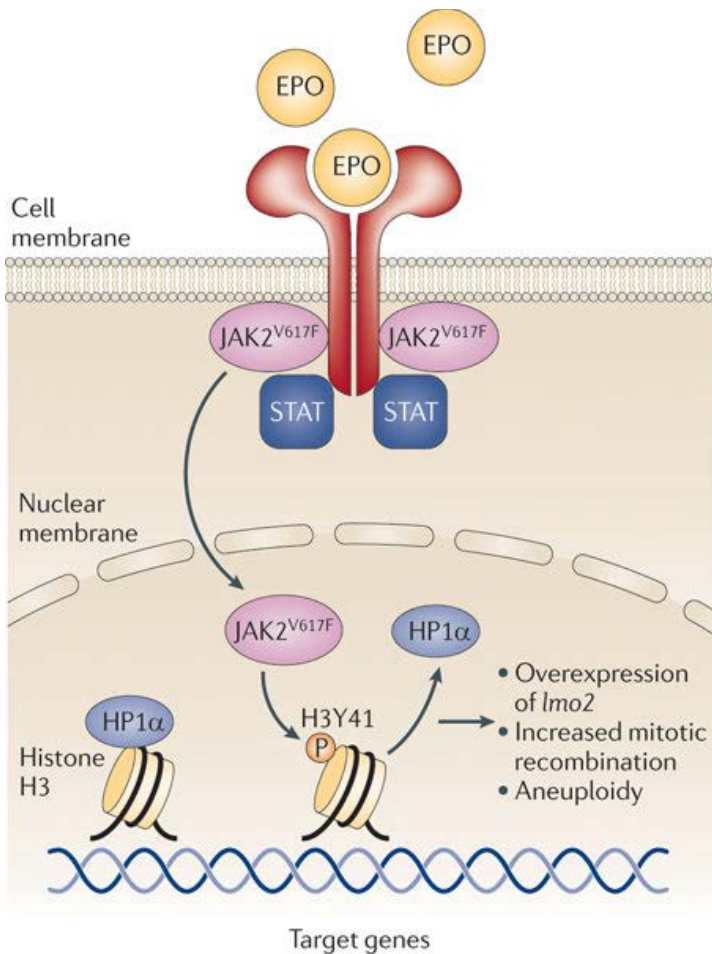
à savoir +++

# Masse sanguine



GR	↗	↗	↗
Hémoglobine	↗	↗	N
Hématocrite	↗	↗	N
Masse Sanguine	↗	↘	N
Volume Globulaire total	↗	N	N

### 3) Recherche de la mutation de Jak2 V617F



- ◆ présente dans 95% des maladies de Vaquez
- ◆ non spécifique car présente dans 50 % des thrombocythémies essentielles myélofibrose
- ◆ Si négative rechercher d'autres mutations
  - JAK2 l'exon12

## 4) Anomalies biologiques à forte valeur diagnostique :

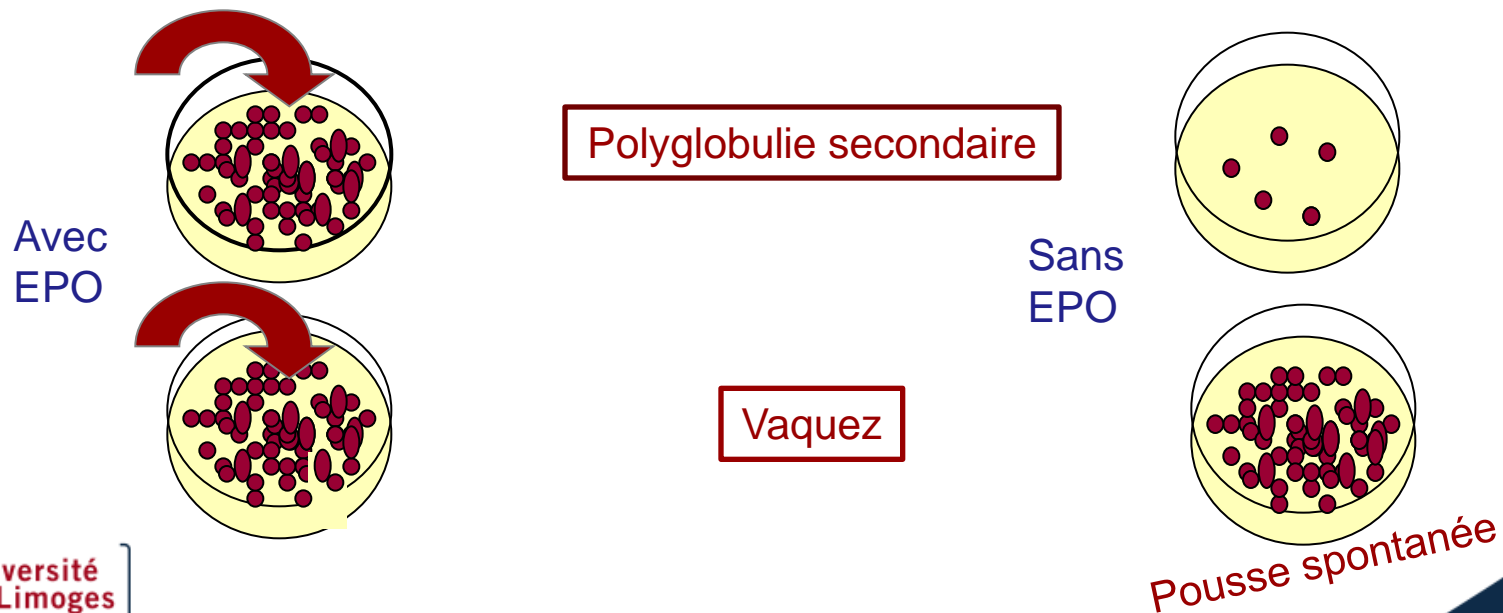
### 4-1- Dosage de l'EPO

- Nul dans *Vaquez*
- Augmenté dans *polyglobulies secondaires*.

### 4-2- Culture de progéniteurs érythroblastiques

CFU-E et BFU-E

- Pousse spontanée si *Vaquez*
- Pousse uniquement avec EPO si *Polyglobulie II*



## 5) Autres examens biologiques

### ◆ Biopsie ostéo-medullaire

*pas de myélofibrose*

↳ *élimine une splénomégalie myéloïde*

*car ds 30% des cas: fibrose réticulinique discrète*

### ◆ Anomalies qualitatives des autres lignées sanguines

#### \* leucocytes

- **Phosphatases alcalines leucocytaires (PAL)**

*PAL = score élevé dans 80% cas*

- TCO augmenté => **Vitamine B12** augmentée

#### \* plaquettes

- *Thrombopathie fréquente=> manif hémorragiques*

### ◆ Caryotype ou la biologie moléculaire bcr-abl

*négatif dans le sang => élimine LMC*

### ◆ autres examens courants:

- VS normale ou basse <10

- uricémie élevée

# CRITERES DIAGNOSTIQUES

*World Health Organization revus en 2008*

## ↳ 2 Critères majeurs

- Hemoglobine chez H > 18.5 g/dL, chez F > 16.5 g/dL  
ou chez H > 17 g/dL, chez F > 15 g/dL  
si augmentation constante de 2 g/dL  
ou augmentation du VGT >25%
- **mutation JAK2** ( V617F)

## ↳ 3 Critères mineurs

- Érythropoïétine (EPO) sanguine basse
- Pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes
- Hyperplasie des lignées myéloïdes à la BOM

### **Diagnostic de Vaquez si:**

- 2 critères majeurs et 1 mineur
- 1 critère majeur et 2 mineurs

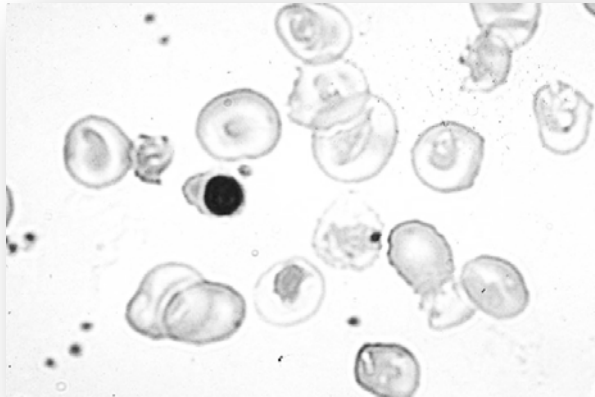


# II - DIAGNOSTIC DIFFERENTIEL

## A - FAUSSES POLYGLOBULIES

### 1) Microcytoses :

Ex : thalassémie hétérozygote



- GR augmentés mais Hb et Hte normaux
  - microcytose ++++ VGM abaissé à 60/70  $\mu\text{m}^3$  avec un bilan martial normal
- =>diagnostic sur origine géographique, l'enquête + électrophorèse de l'Hb.

A ne pas confondre avec: Vaquez associée à une carence martiale

**piège**

(hémorragies gastriques occultes) :

=> microcytose sans anémie mais ferritine basse

## 2) Hémococoncentration :

- Diagnostiquée devant :
  - ↳ NFS: GR, Hb et Hte: augmentés
  - ↳ Masse sanguine : VGT N et VP abaissé
- Principales étiologies:
  - ↳ Déshydratations diurétiques  
grands brûlés  
hyperpyrexies
  - ↳ Tabagisme

**à savoir +++**

La masse sanguine permet de différencier:

- ↳ Polyglobulies vraies = VGT augmenté
- ↳ Fausses polyglobulies = VGT normal

# B - POLYGLOBULIES SECONDAIRES

## \* Caractéristiques générales

- Polyglobulies vraies à la masse sanguine
- Isolées : +++
  - cliniquement : absence de splénomégalie
  - NFS : GB et plaquettes normaux
- Secondaires à une étiologie

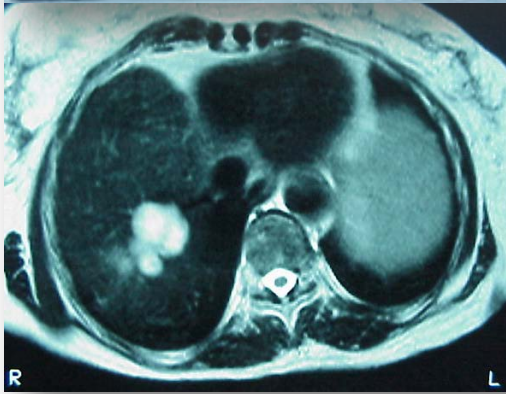
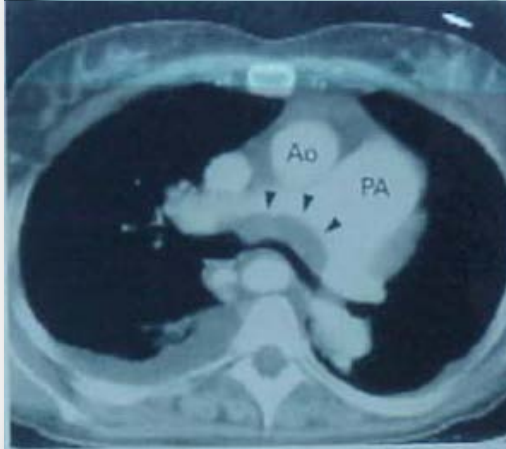
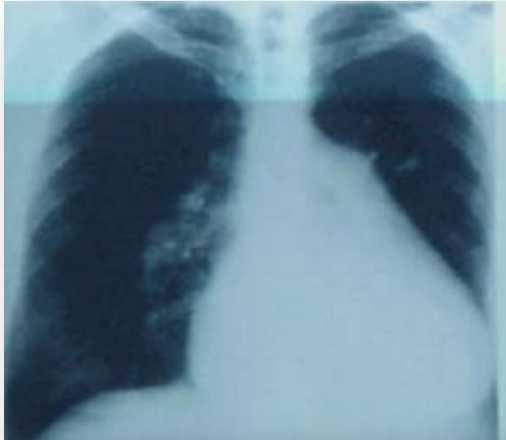
## \* 2 Mécanismes

- Soit secondaire à une sécrétion excessive d'EPO liées à l'hypoxie tissulaire
- Soit secondaire à la sécrétion d'une EPO-Like secrétée par cellules cancéreuses

## \* Recherche systématique devant toute polyglobulie

- 1) Radio thorax, EFR, GS artériel,
  - 3) Exploration rénale (écho/scanner)
- chez le sujet jeune Etude de l'affinité de Hb pour O<sub>2</sub> ( P50)

# 1) Polyglobulies secondaires à l'hypoxie tissulaire



↪ **Altitude** : PaO<sub>2</sub> dans l'air atmosphérique (Himalaya.....)

↪ **Maladies pulmonaires** :

- bronchopneumopathies chroniques obstructives
- emphysèmes, fibrose pulmonaires...
- maladie de Pickwick

*malade obèse, somnolent*

*GS = hypoxie, hypercapnie, acidose*

*Diagnostic sur EEG de sommeil*

↪ **Maladies cardiovasculaires avec shunt droit-gauche**

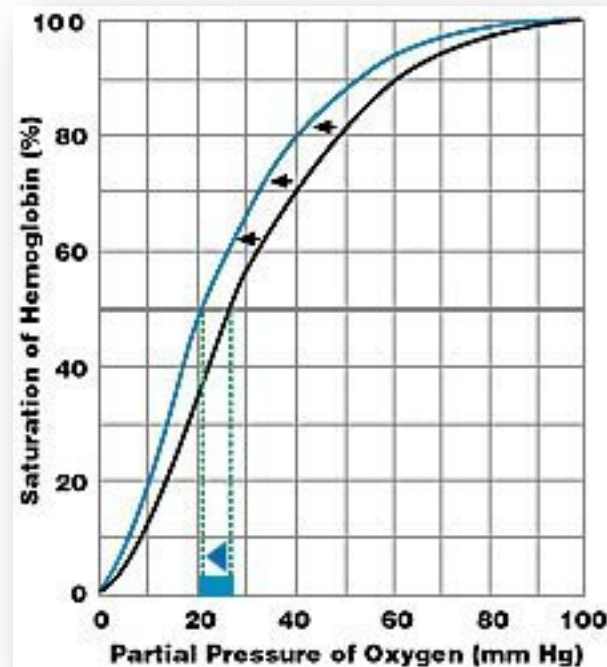
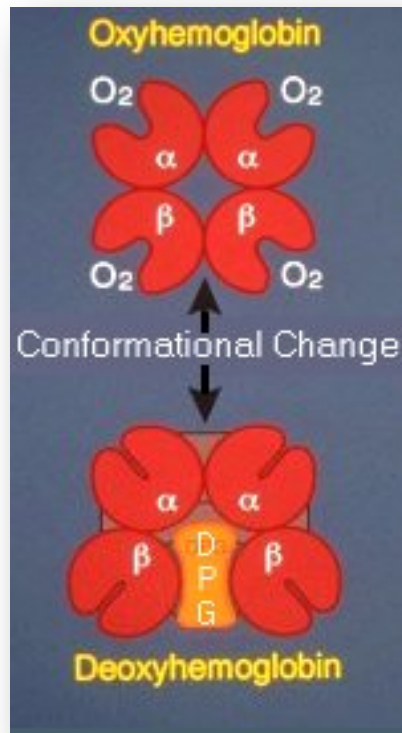
- tétralogie de Fallot et persistance du canal artériel
- fistules artério-veineuses
- Anévrismes et maladie de Rendu-Osler

## ↳ Intoxication chronique par CO

## ↳ Anomalies de l'affinité de l'hémoglobine

- hémoglobines hyperaffines pour l'oxygène
- méthémoglobinémie
- déficit en 2-3DPG

➤ Diagnostic par la baisse de la P50 avec déviation vers la gauche de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine



## 2) Polyglobulies secondaires à l'hypersécrétion EPO-Like

### ↳ **Pathologie rénale : H + S d'EPO**

scanner abdominal systématique devant toute polyglobulie +++

\* tumeurs rénales (2 à 3% K)

cancers du rein à petites cellules claires

adénomes ou hémangiomes

\* kystes solitaires ou polykystose rénale

\* hydronéphrose

\* sténose d'une artère rénale



### ↳ **Cancers**

cancers primitifs du foie (synthèse hépatique de 10% EPO)

\* hémangioblastome du cervelet

### ↳ **Fibromyomes utérins**

### ↳ **Kystes de l'ovaire**

### ↳ **phéochromocytomes ou Cushing**

## 3) Polyglobulies secondaires à la prise EPO

↳ prise excessive d'androgènes.....

## C - ERYTHROCYTOSE PURE



- ↪ Polyglobulie vraie
- ↪ Modérée (entre 100% et 120% VGT)
- ↪ Isolée
- ↪ Sans étiologie, patient jeune, sédentaire, pléthorique, hypertendu.....
- ↪ quelques cas familiaux:  
mutations sur le gène du R-EPO



# III - EVOLUTION

La maladie de Vaquez est guettée par 2 types de complications :

- ☞ liées à la polyglobulie
- ☞ complications hématologiques.

## 1) Risques liés à la polyglobulie :

### a) Complications hyper-uratiques :

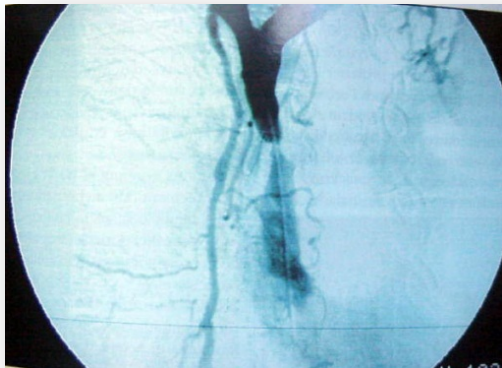
- ☞ crises de goutte
- ☞ coliques néphrétiques par lithiases uriques

### b) Complications hémorragiques :

- ☞ épistaxis, gingivorragies
- ☞ hémorragies au FO  
liées à la thrombopathie

### c) Complications thrombotiques :

- ☞ fréquentes et graves
- ☞ **décès dans 20% des Vaquez**
- ☞ artérielles ou veineuses
- ☞ sièges fréquents : vaisseaux cérébraux, coronaires, membres  
rares : Artères mésentériques  
Veines sus-hépatiques



## 2) Complications hématologiques :

### ● La myélofibrose (MF)



☞ Augmentation de la splénomégalie

☞ NFS :

↪ Apparition d'une **anémie**

↪ **Poïkilocytose**

↪ **Erythroblastose** sanguine

↪ Majoration de la **myélémie**

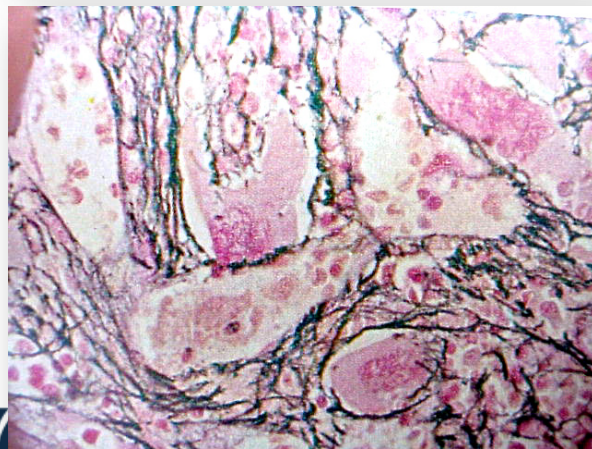
☞ BOM fait le diagnostic :

↪ Fibrose collagène => Ostéomyélosclérose

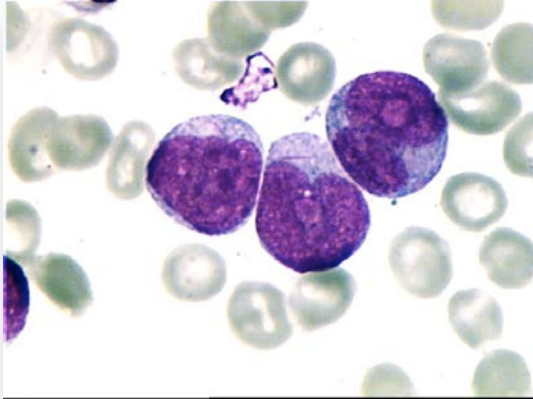
☞ JAK2 V617, autres mutations Cal-R positive /négative

☞ Evolution vers l'aggravation de l'anémie, polytransfusions, splénomégalie +++ et algique (risque de rupture ou infarctissement) puis métaplasie myéloïde de la rate

=> survie < 3 ans



## ● La leucémie aigue (LA)



- Evolution fréquente
  - ↪ soit transformation directe
  - ↪ soit transformation secondaire à la myélofibrose.
- Cliniquement :
  - ↪ majoration de la splénomégalie
  - ↪ apparition **de signes d'insuffisance médullaire**
- Cytologique
  - ↪ LA indifférenciée ou LAM
- Sont résistantes au traitement
- Rôle favorisant dans leur survenue
  - Traitement par P 32 ou par alkylants

# IV - TRAITEMENT

## \* 2 buts :

- 1) Eviter les complications de la polyglobulie (thromboses et hémorragies)
- 2) Eviter les complications iatrogènes = LA

## \* 2 variétés de traitement :

### 1) Saignées :

↳ traitement **d'urgence** chez le patient symptomatique:

300 à 400 ml 2 ou 3 fois/semaine puis tous les 3mois

° **action immédiate:**

- réduction rapide de l'hématocrite  $\leq 45\%$
- prévention des thromboses

° **action retardée**

- entraîne une **hyposidérémie à respecter**
- freine l'érythropoïèse

↳ à proscrire comme traitement de fond car:

- ° risque d'hyperplaquettose et de thromboses

↳ à réserver uniquement chez les jeunes

## 2) l'aspirine à faible dose ( hors AMM)

efficace à 100mg/j dans la prévention des thromboses

## 3) Les cyto-réducteurs

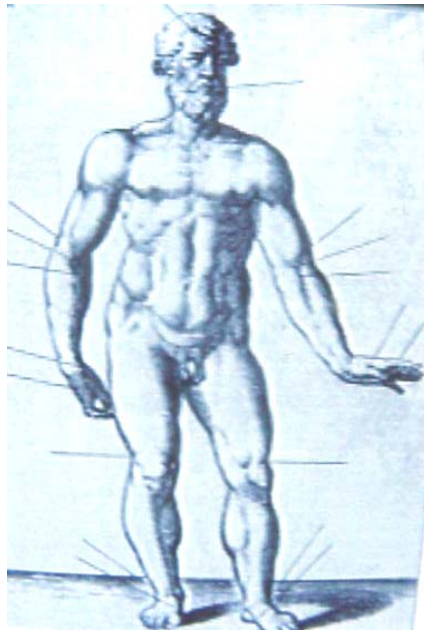
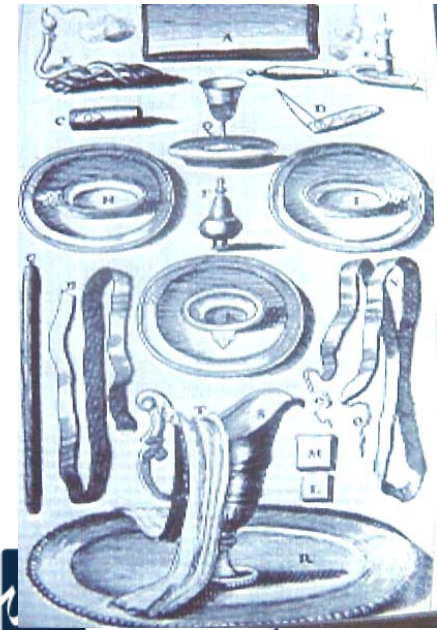
à prescrire chez les patients de > 60 ans,  
avec des antécédents de thrombose, à risque vasculaire

- **Hydroxyurée : Hydrea®** gelules à 500mg 2 à 4 gel /j
  - surveillance: NFS 1/sem
  - entraine une macrocytose
- **Pipobroman : Vercyte®** cp à 25mg 2 à 4 Cp/j
  - surveillance: NFS 1/semaine
- **Interferon alpha retard: Pegasys** ( hors AMM)
  - non leucémogène => intérêt chez le sujet jeune,  
femme avec désir de grossesse
  - effets secondaires
- **antiJak2 : Ruxolitinib** ( hors AMM)





*saignées*



# POUR CEUX QUI VEULENT EN SAVOIR PLUS..

## Polyglobulie familiale et congénitale PPFC:

- **caractéristiques:**

- *polyglobulie vraie*
- *hypersensibilité des progéniteurs à l'EPO*
- *un taux sérique d'EPO bas*
- *une courbe de dissociation de l'oxy-hémoglobine normale*
- *aucune évolution leucémogène*

- **transmission DA**

- **physiopathologie:**

- ↳ *mutation du gène du R-EPO dans 10% des cas*

- *découverte en 1993 → 7 mutations*

- *la portion COOH du R-EPO est tronquée*

- *pas de rétrocontrôle négatif*

- *hypersensibilité à l'EPO*

- *hyperplasie des progéniteurs érythroblastiques*

- *érythrocytose pure*

- ↳ *mutations dans d'autres gènes dans les autres cas*

- **clinique: performances sportives++++**

- médillés d'or du marathon.....*