

POLYGLOBULIE PRIMITIVE OU MALADIE DE VAQUEZ (PV)

A - DEFINITION ET GENERALITES

La maladie de Vaquez ou polyglobulie primitive ou « polycythemia vera » en anglais (PV) est un syndrome myéloprolifératif résultant de l'expansion clonale d'une cellule-souche hématopoïétique pluripotente, à l'origine d'une prolifération non régulée du tissu myéloïde prédominant sur la lignée érythrocytaire.

Son incidence est faible, de l'ordre de 2 à 3 cas pour 100.000 habitants/an. Il s'agit d'une pathologie du sujet âgé avec un âge médian au diagnostic proche de 60 ans. Très rare avant 40 ans, elle est tout à fait exceptionnelle chez l'enfant. Le sex ratio est voisin de 1.

La pathogénie de la PV est longtemps restée inexpliquée, jusqu'au printemps 2005, où plusieurs groupes de chercheurs ont décrit la présence, dans les cellules myéloïdes des patients atteints, d'une mutation unique récurrente et activatrice dans le gène de la Janus Kinase JAK2. Cette mutation JAK2V617F confère aux lignées cellulaires une hypersensibilité et une indépendance vis-à-vis de diverses cytokines dont l'érythropoïétine. Retrouvée dans plus de 90% des cas de PV (et dans la moitié des cas de thrombocythémie essentielle et de myélofibrose primitive), elle a ouvert la voie à un diagnostic moléculaire de la PV.

B - CIRCONSTANCES DE DECOUVERTE

La découverte de la maladie est le plus souvent fortuite, devant la constatation à l'hémogramme d'une augmentation de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des globules rouges.

Des signes fonctionnels traduisant l'hyperviscosité sanguine peuvent attirer l'attention. Le prurit aquagénique et les crises érythromélagiques sont inconstants mais très évocateurs.

Une complication thrombotique, veineuse ou plus rarement artérielle, peut également être révélatrice. Les thromboses des veines portes ou des veines sus-hépatiques (syndrome de Budd-Chiari) sont fréquentes.

C - DIAGNOSTIC

Les paramètres déterminants à l'hémogramme qui permettent d'évoquer, voire d'affirmer, l'existence d'une polyglobulie sont les augmentations conjointes de l'hématocrite, du nombre de globules rouges et du taux d'hémoglobine.

Au-delà de 56 % d'hématocrite chez la femme et de 60 % chez l'homme, la polyglobulie est certaine. Entre 48 % et 56 % chez la femme et entre 52 % et 60 % chez l'homme, une étude isotopique de la masse sanguine est nécessaire afin d'affirmer une polyglobulie vraie et d'éliminer une hémococoncentration. L'on parlera de polyglobulie vraie si le volume globulaire total dépasse de plus de 25 % la valeur théorique normale. Le volume plasmatique total est quant à lui souvent un peu augmenté dans la PV.

La découverte récente de la mutation JAK2V617F apporte une contribution décisive au diagnostic de la PV puisqu'elle est retrouvée dans plus de 90% des cas. La recherche de cette mutation par les techniques de biologie moléculaire doit donc être rapidement réalisée pour confirmer une PV et éliminer une polyglobulie secondaire.

Si la recherche de la mutation JAK2V617F se révèle négative, le diagnostic de PV doit alors s'appuyer sur les critères habituels :

- Présence d'une splénomégalie, palpable dans environ un tiers des cas, retrouvée plus souvent après recours à l'échographie abdominale.
- Existence d'une polynucléose neutrophile et/ou d'une hyperplaquettose, retrouvées chacune dans environ la moitié des cas.
- Formation spontanée de colonies érythrocytaires endogènes traduisant l'hypersensibilité à l'érythropoïétine. Cette technique, qui peut être effectuée sur prélèvement sanguin, est de réalisation délicate et de standardisation difficile. Elle revêt cependant un grand intérêt dans des mains expérimentées.
- Taux d'érythropoïétine sérique abaissé voire normal.
- Présence d'une autre mutation de JAK2 que la V617F (mutations situées dans l'exon 12 du gène, décrites en 2007, et qui pourraient expliquer la majorité des PV V617F négatives).
- La présence d'une autre anomalie clonale acquise, recherchée en cytogénétique classique sur moelle osseuse, peut aider au diagnostic des rares cas non mutés en JAK₂.
- L'aspect histologique médullaire peut être évocateur en montrant une hyperplasie des trois lignées myéloïdes avec amas de mégacaryocytes pléiomorphes et densification de la réticuline, mais la reproductibilité entre observateurs est souvent imparfaite.

En l'absence de tout élément en faveur d'une myéloprolifération, les diverses étiologies de polyglobulie secondaire devront alors être passées en revue. La négativité de cette enquête, aussi exhaustive que possible, aboutira au diagnostic d'attente d'érythrocytose pure.

En intégrant la mutation JAK2V617F, Campbell et Green proposent dès 2005 une classification diagnostique révisée de la PV (Tableau 1). Cette classification reprend presque exactement celle du PVSG de 1996 et, contrairement à celle de l'OMS 2001, ne fait pas état de l'histologie médullaire et considère la présence de colonies érythrocytaires endogènes comme un critère mineur. L'on peut s'interroger par ailleurs sur les seuils de l'hyperplaquettose et de la polynucléose neutrophile, qui paraissent bas pour les plaquettes et au contraire élevés pour les

polynucléaires. Une évolution des critères diagnostiques OMS 2001 a été proposée en 2007-2008, intégrant cette fois l'ensemble des mutations de JAK2 (Tableau 2).

D - EVOLUTION ET COMPLICATIONS

Le risque immédiat entraîné par la PV est d'ordre thrombotique, veineux ou artériel. Ce risque est majoré par un âge supérieur à 60 ans, des antécédents de thrombose ou l'association aux autres facteurs de risque cardiovasculaire habituels. Il est surtout imputable à l'hyperviscosité sanguine, elle-même corrélée à l'hématocrite, mais d'autres facteurs peuvent être incriminés comme un syndrome d'activation plaquettaire, souvent associé à un syndrome d'activation leucocytaire et à des altérations des cellules endothéliales vasculaires.

L'évolution de la PV peut par ailleurs se faire vers deux types de transformations hématologiques : la myélofibrose secondaire et la transformation en leucémie aiguë.

La myélofibrose secondaire donne lieu de façon lentement progressive et après de longs délais d'observation à un tableau superposable à celui de la myélofibrose primitive. Pouvant sans doute être considérée comme l'évolution naturelle de la PV, elle est facilitée pour certains auteurs par une carence martiale prolongée, induite par des saignées au long cours, tandis que la stricte normalisation de la numération plaquettaire, en permanence, en retarderait l'apparition.

La transformation en leucémie aiguë est souvent précédée par une phase de myélodysplasie. Son incidence est de l'ordre de 10 % à 15 % à partir de la dixième année chez les patients soumis aux agents cytoréducteurs habituels et cette incidence continue à croître avec le temps. Sa survenue est clairement facilitée par des agents mutagènes comme le radiophosphore ou la plupart des alkylants qui ne doivent plus être qu'exceptionnellement utilisés. Le risque d'induction leucémogène de l'hydroxyurée ou du pipobroman est par contre moins avéré et ces produits interviendraient surtout en sélectionnant les formes de PV les plus évolutives et donc les plus susceptibles de subir une évolution leucémique spontanée.

E - OBJECTIFS DU TRAITEMENT

Le contrôle du risque thrombotique est l'objectif principal. Il passe impérativement par la stricte normalisation de l'hématocrite qui doit être maintenu en permanence inférieur à 45 %. De même, il est nécessaire d'abaisser en permanence la numération plaquettaire au-dessous de $450.000/\text{mm}^3$.

Ce résultat doit être obtenu en évitant les procédés thérapeutiques reconnus comme facilitant les transformations hématologiques.

La définition du traitement optimum de la PV se heurte à des difficultés résultant du manque d'essais thérapeutiques randomisés récents portant sur des effectifs suffisants pendant des délais d'observation suffisamment longs.

F - STRATEGIE THERAPEUTIQUE

Si le principe des saignées en urgence n'est pas discutable pour des hémocrites très élevés, leur poursuite en tant que traitement de fond de la PV est beaucoup plus contestable.

En effet, elles ne contrôlent qu'imparfaitement le risque thrombotique en raison du caractère de plus en plus aléatoire de leur réalisation au fil du temps, de l'aggravation de l'hyperplaquettose imputable au développement d'une carence martiale profonde qu'il convient pourtant de respecter et, de façon plus générale, de l'absence d'impact sur les facteurs cellulaires thrombogènes. Certes, leur risque d'induction leucémogène est très faible. Par contre, il est possible qu'elles accélèrent l'évolution vers la myélofibrose.

Il a été récemment démontré (étude ECLAP) que l'aspirine à faible dose et en continu représentait un traitement adjuvant utile du risque thrombotique dans la PV.

Il apparaît très important par ailleurs de contrôler minutieusement, chez ces patients, tous les facteurs de risque cardiovasculaire habituels associés.

Le traitement myélofreinateur repose dans la plupart des cas sur l'hydroxyurée ou le pipobroman, aux modalités d'action très comparables. Ces produits nécessitent un traitement d'entretien continu, à la dose la plus faible possible, après la normalisation de l'hématocrite et de la numération plaquettaire obtenue dans la quasi totalité des cas. Ils sont bien tolérés, même si le pipobroman, qui contrôle mieux la numération plaquettaire que l'hydroxyurée, a pu se rendre exceptionnellement responsable d'aplasies médullaires graves.

Les interférons recombinants alpha avaient montré une bonne efficacité en terme de réponse hématologique dans les syndromes myéloprolifératifs bcr-abl négatif et dans la PV en particulier, mais leur utilisation au long cours était très limitée par des effets secondaires importants. Une forme pégylée d'interféron alpha (peginterféron alpha-2a), mieux tolérée, a récemment fait l'objet d'une étude de phase II dans la PV, confirmant son efficacité hématologique et sa bonne tolérance clinique. Dans cette étude, une réponse moléculaire a pour la première fois été observée, grâce à un suivi moléculaire en PCR du pourcentage d'allèles mutés JAK2V617F. L'interféron alpha pégylé exercerait ainsi un effet thérapeutique ciblé sur le clone malin dans la PV. D'autres études, notamment randomisées, sont néanmoins nécessaires pour affirmer la supériorité de ce médicament sur les myélofreinateurs historiques.

Enfin, actuellement, des molécules de type inhibiteur de tyrosine kinase, plus ou moins spécifiques de JAK2, déjà utilisées dans d'autres indications ou en cours de développement, sont testées dans la PV et les autres syndromes myéloprolifératifs bcr-abl négatifs dans le cadre d'essais thérapeutiques pour l'instant réservés aux phases avancées de la maladie. Ces traitements innovants représentent une voie importante de recherche et pourraient, d'ici quelques années, remplacer les traitements actuels.

L'ensemble de ces mesures doit ménager dans les tranches d'âge habituelles de la PV une espérance de vie sensiblement identique à celle d'une population témoin en minimisant considérablement l'incidence des complications thrombotiques. La surveillance attentive dont ces malades font généralement l'objet joue aussi un rôle prépondérant.

G - RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES

1. Traitement d'urgence

- a) **But** : réduction rapide de l'hyperviscosité sanguine corrélée à l'élévation de l'hématocrite.
- b) **Repose sur les saignées** : 300 à 400 ml, 1 jour sur 2 ou sur 3, jusqu'à correction de l'hématocrite.

2. Traitement de fond

- a) **Buts** : maintenir de façon permanente l'hématocrite < 45% et la numération plaquettaire < 450.000/mm³.
- b) **Si malade de plus de 50 ans** : hydroxyurée ou pipobroman.
- c) **Si malade de moins de 50 ans** et dépourvu d'antécédent thrombotique : inclusion possible dans un protocole faisant appel à un interféron alpha pégylé.
- d) **Aspirine** : 100mg/j.
- e) **Contrôle strict des facteurs de risque cardiovasculaire associés** : tabac, diabète, hypertension artérielle, hypercholestérolémie, obésité.

NB. Si sujet très âgé ou à espérance de vie réduite ou incapable de se plier à un traitement régulier et à sa surveillance : une cure de radiophosphore peut être autorisée.

3. Suivi

L'essentiel de la surveillance sera assuré à domicile par le médecin traitant après que lui ait été remis, ainsi qu'au malade, un protocole écrit précisant les modalités d'administration du traitement myélofreinateur. Une fois la posologie d'entretien de l'hydroxyurée ou du pipobroman fixée, une surveillance mensuelle de l'hémogramme est suffisante.

Ces patients doivent être revus périodiquement en consultation spécialisée, tous les 6 mois ou tous les ans, afin de s'assurer de la bonne observance du traitement et de l'absence de survenue de signes évocateurs d'une transformation hématologique (développement d'une splénomégalie, apparition de cytopénies ne s'expliquant pas par un surdosage thérapeutique, apparition d'une érythromylémie).

4. Traitement des complications

D'exceptionnelles aplasies médullaires durables ont été décrites avec le pipobroman et répondent au traitement immunosuppresseur (sérum antilymphocytaire ± ciclosporine).

Les complications thrombotiques seront prises en charge par les spécialistes d'organes concernés, les modalités du traitement anticoagulant étant définies avec les hématologistes et le traitement de fond adapté par ceux-ci si nécessaire.

Les mesures thérapeutiques en cas de développement d'une myélofibrose secondaire ne diffèrent pas de celles préconisées en cas de myélofibrose primitive.

Les transformations leucémiques aiguës sont de très mauvais pronostic. L'allogreffe de cellules souches hématopoïétiques représente le seul procédé thérapeutique potentiellement curateur mais ne peut être que rarement proposée dans les tranches d'âge habituelles de la PV vieillie.

Tableau 1. Proposition de modification des critères diagnostiques de la maladie de Vaquez. Campbell et Green. ASH 2005.

Critères majeurs

- A₁ = Volume globulaire total isotopique > 25% du volume globulaire total théorique, ou hémocrite \geq 56% chez la femme ou \geq 60% chez l'homme.
- A₂ = Elimination d'une polyglobulie secondaire (SaO₂ >92%, absence d'élévation du taux d'érythropoïétine sérique).
- A₃ = Splénomégalie palpable.
- A₄ = Présence de la mutation JAK2V617F ou d'une autre anomalie cytogénétique clonale acquise dans les cellules hématopoïétiques (en dehors du réarrangement bcr/abl).

Critères mineurs

- B₁ = Hyperplaquettose > 400.000/mm³
- B₂ = Polynucléose neutrophile > 10.000/mm³ (>12.500/mm³ chez des fumeurs).
- B₃ = Splénomégalie radiologique
- B₄ = Colonies érythrocytaires endogènes ou diminution du taux d'érythropoïétine sérique.

Diagnostic : A₁ + A₂ + un autre critère A
ou
A₁ + A₂ + deux critères B.

Tableau 2 : Evolution des critères diagnostique de PV

	Critères du PVSG modifiés par Pearson en 1996	Critères de l'OMS 2001	Proposition de modification des critères de l'OMS (2008)
Critères majeurs (A)	A1 : VGI > 25% de la valeur théorique ou Ht >60% chez l'homme, 56% chez la femme A2 : Pas de cause de polyglobulie secondaire A3 : Splénomégalie clinique A4 : Marqueur de clonalité	A1: VGI > à 25% de la valeur théorique ou Hb >18.5 g/dl chez l'homme, 16.5 g/dl chez la femme A2: Pas de cause de polyglobulie secondaire A3: Splénomégalie A4: Anomalie cytogénétique clonale (sauf chromosome Ph ₁) A5: Pousse spontanée de colonies érythroblastiques en culture	A1 : ↑ Hb ou ↑ Ht (*) ou ↑VGI > à 25% de la valeur théorique A2: Mutation V617F JAK2 ou similaire (i.e. mutation exon 12 de JAK2)
Critères mineurs (B)	B1 : Thrombocytose > 400 G/L B2 : Hyperleucocytose à PNN (PNN >10 G/L) B3 : Splénomégalie radiologique B4 : Pousse spontanée de colonies érythroblastiques en culture ou Epo sérique basse	B1: Thrombocytose > 400 G/L B2: Hyperleucocytose > 12 G/L B3: Panmyélose avec prolifération érythroïde et mégacaryocytaire à la biopsie médullaire B4: Epo sérique basse	B1 : Myéloprolifération des 3 lignées à la biopsie médullaire B2 : Epo sérique basse B3 : Pousse spontanée de colonies érythroblastiques en culture
Diagnostic de PV posé si :	A1 + A2 + 1 autre critère A ou A1 + A2 + 2 critères B	A1 + A2 + 1 autre critère A ou A1 + A2 + 2 critères B	Les 2 critères majeurs + 1 critère mineur ou Le premier critère majeur et 2 critères mineurs

PVSG : Polycythemia Vera Study Group ; OMS : Organisation mondiale de la Santé ; PNN : polynucléaires neutrophiles ; Epo : érythropoïétine ; VGI : volume globulaire isotopique.

(*): ↑ Hb ou ↑ Ht définis ainsi : Hb >18,5 g/dl (homme) ou >16,5 g/dl (femme) ; ou Hb ou Ht > 99th percentile des valeurs théoriques pour l'âge, le sexe, et l'altitude de résidence ; ou Hb >17 g/dl (homme) ou >15 g/dl (femme) si associé avec une augmentation confirmée de 2 g/dl par rapport aux valeurs habituelles qui ne peut être attribuée à la correction d'une carence martiale.

RÉFÉRENCES

Barbui T. The leukemia controversy in myeloproliferative disorders: is it a natural progression of disease, a secondary sequela of therapy, or a combination of both? *Semin Hematol* 2004; 41:15-17.

Campbell PJ, Green AR. Management of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am Soc Hematol Educ Program* 2005:201-8.

Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol* 2005;128:275-90.

James C, Ugo V, Le Couedic JP, Staerk J, Delmonneau F, Lacout C, Garcon L, Raslova H, Berger R, Bennaceur-Griscelli A, Villeval, JL, Constantinescu SN, Casadevall N, Vainchenker W. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature* 2005; 1144-1148.

Kiladjian JJ, Gardin C, Renoux M, *et al.* Long-term outcomes of polycythemia vera patients treated with pipobroman as initial therapy. *Hematol J* 2003; 4: 198-207.

Kiladjian JJ, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, Bellucci S, Grandchamp B, Chomienne C, Fenaux P. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood* 2008; 112:3065-72.

Kiladjian JJ, Chomienne C, Fenaux P. Interferon-alpha therapy in bcr-abl-negative myeloproliferative neoplasms. *Leukemia* 2008; 22:1990-8.

Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, *et al.* Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med* 2004; 350:114-24.

McMullin MF, Bareford D, Campbell P, *et al.* Guidelines for the diagnosis, investigation and management of polycythaemia/erythrocytosis. *Br J Haematol* 2005;130:174-95.

Najean Y, Rain JD. The very long-term evolution of polycythemia vera: an analysis of 318 patients initially treated by phlebotomy or 32P between 1969 and 1981. *Semin Hematol* 1997; 34:6-16.

Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: the use of hydroxyurea and pipobroman in 292 patients under the age of 65 years. *Blood* 1997;90:3370-7.

Najean Y, Rain JD. Treatment of polycythemia vera: use of 32P alone or in combination with maintenance therapy using hydroxyurea in 461 patients greater than 65 years of age. *Blood* 1997; 89:2319-27.

Pardanani A. JAK2 inhibitor therapy in myeloproliferative disorders: rationale, preclinical studies and ongoing clinical trials. *Leukemia* 2008; 22:23-30.

Passamonti F, Lazzarino M. Treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia: the role of pipobroman. *Leuk Lymphoma* 2003;44:1483-8.

Pearson TC, Messinezy M. The diagnostic criteria of polycythaemia rubra vera. *Leuk Lymphoma* 1996; 22:87-93.

Pierre R, Imbert M, Thiele J, *et al.* Polycythaemia vera. IARC Press. Ed Lyon 2001: 32-4.

Rain JD. Maladie de Vaquez. *Rev. Prat.* 2005; 55:1659-68.

Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, Futreal PA, Erber WN, McMullin MF, Harrison CN, Warren AJ, Gilliland DG, Lodish HF, Green AR. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med.* 2007; 356:459-68.

Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms and management. *Blood* 2002; 100:4272-90.

Tefferi A, Thiele J, Orazi A, *et al.* Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood* 2007; 110:1092-7.

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

Ugo V. *Maladie de Vaquez Rev Prat.* 2006; 56:1941-7.

Vainchenker W, Constantinescu SN. A unique activating mutation in JAK2(V617F) is at the origin of polycythemia vera and allows a new classification of myeloproliferative diseases. *Am Soc Hematol Educ Program* 2005: 195-200.