

Les Polyglobulies – La maladie de Vaquez (165)

Professeur Jean-Jacques SOTTO

Mars 2005

Pré-requis :

- Hématopoïèse normale et sa régulation : Enseignement bioclinique DCEM1
- L'érythropoïétine – Sécrétion inappropriée.
- Propriétés de l'endothélium – Microcirculation.
- Les facteurs de la thrombose.
- Activation de l'hémostase primaire.
- Les syndromes myéloprolifératifs.
- Fonction respiratoire de l'érythrocyte : Les Hypoxémies chroniques.
- Clinique : Etude des splénomégalies – Définition de l'érythrose.
- Biologique : les volumes sanguins isotopiques – Définition des polyglobulies – les hyperplaquetoses.

Résumé :

La découverte d'une polyglobulie mène à une stratégie diagnostique schématique. Affirmation de la polyglobulie vraie par la mesure de la masse sanguine au Cr51, affirmation d'un syndrome Myéloprolifératif type maladie de Vasquez parfois évidente d'emblée, sinon recherche du caractère primitif ou secondaire de la polyglobulie par l'étude des gaz du sang, le dosage de l'érythropoïétine sérique et la culture des progéniteurs érythroblastiques. La Biopsie médullaire est parfois utile. Parmi les causes secondaires : les hypoxies chroniques d'origine respiratoires ou cardiaques, les causes congénitales par mutation du gène de l'hémoglobine et les causes tumorales par sécrétion inappropriée d'EPO. La maladie de Vasquez mérite une prise en charge particulière : éventuellement en urgence au diagnostic si menace vasculaire (Myleran® Vercyte) ou hydroxyurée (Hydrea). Le pronostic est bon dans l'ensemble (> 15 ans) mais à terme il existe un risque de transformation vers la myélofibrose ou une leucémie aiguë.

Mots-clés :

Syndrôme myéloprolifératif, polyglobulie, Vaquez, Polyglobulies secondaires

Références :

- Dreyfus et al. Hématologie. Flammarion, Médecine, Sciences. Ed. 2° Edition
- G. Sebahoun. Hématologie. Ed Medsi/Mc. Graw Hill
- H. Wajcman, B. Lantz, R. Girot : les maladies du globule rouge. Ed. Inserm. Médecine, Sciences, Flammarion, 1992.

Exercices :

1. Diagramme diagnostique d'une polyglobulie

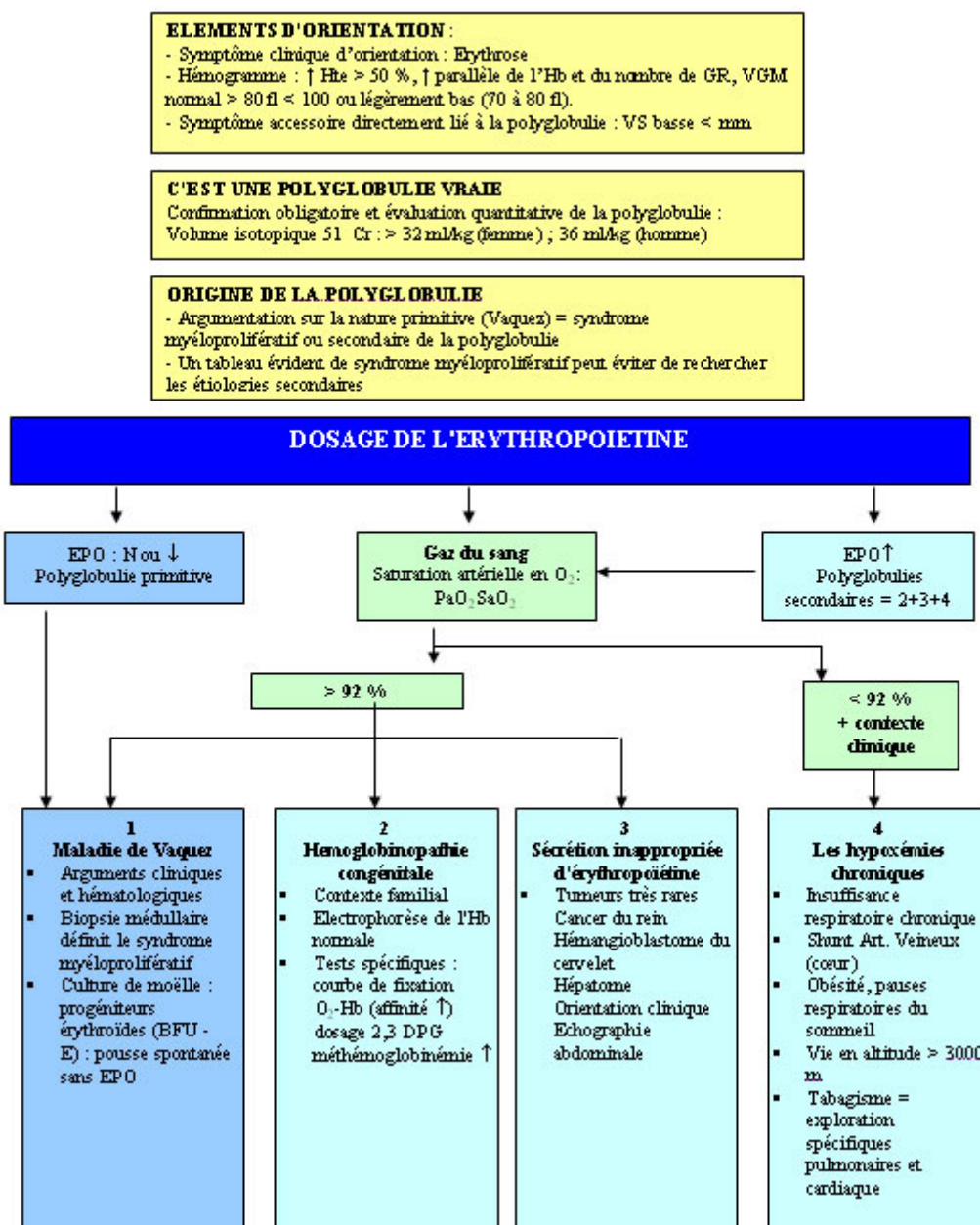


Schéma : diagramme diagnostique d'une polyglobulie (JJ Sotto)

2. Description clinique et hématologique de la maladie de vaquez, forme complète

2.1. Circonstances de découverte

Cette affection survient après 50 ans, âge moyen au diagnostic 60 ans. Les sujets jeunes sont rarement atteints mais un âge < 40 ans n'exclut pas le diagnostic (5% des patients).

Les circonstances de découvertes sont :

- Des complications : hémorragies, thromboses ;
- Une splénomégalie ;
- Un hémogramme demandé systématiquement.

Parfois, une symptomatologie évocatrice est notée :

- Erythrose cutanéomuqueuse à différencier de la cyanose ;
- Prurit à l'eau, Erythralgies et troubles de la microcirculation des extrémités ;
- Céphalées ;
- Troubles sensoriels : visuels (brouillards), acouphènes.

2.2. L'examen clinique

On note :

- Une splénomégalie (75% des cas), le plus souvent modérée ;
- Parfois, une hépatomégalie régulière
- Les examens paracliniques sont peu utiles devant un bon examen clinique : Echographie abdominale (examen clinique « difficile » du fait de la corpulence) ou fond d'œil (aspect érythroscique) sont parfois demandés.

2.3. Examens hématologiques et biologiques

Dans la forme complète, on retrouve :

- Une polyglobulie importante, Hématocrite > 60% : masse globulaire > 50ml/kg ;
- Une thrombocytose : plaquettes entre 400 et 1000 G/l ;
- Une hyperleucocytose rarement >20 G/l absence de myéémie sauf si myéofibrose associée
- Le myélogramme est inutile n'apportant que des arguments inconstants et indirects.

Le diagnostic repose sur :

- La description des symptômes cliniques et biologiques dans sa forme complète, la splénomégalie et l'hyperplaquetose représentent les symptômes les plus significatifs avec par ailleurs un dosage EPO bas ou normal, des gaz du sang normaux et l'absence d'argument en faveur d'une polyglobulie secondaire.
- Habituellement le diagnostic est assuré par des explorations complémentaires :
 - la biopsie médullaire : moelle hyperplasique sans vésicules adipeuses : érythroblastose et hypermégacaryocytose
 - La culture des progéniteurs érythroïdes (BFU-E) : pousse spontanée de colonies érythroïdes ou sensibilité extrême de la pousse avec de faibles doses d'érythropoïétine.
- Autre argument plus accessoire en faveur du syndrome myéoprolifératif : les troubles de la fonction plaquettaire, autoagrégation spontanée des plaquettes ou hypoagrégation sous l'effet des différents inducteurs. Ces tests ont ainsi le mérite d'évaluer le risque de complications : hémorragies ou thromboses ; mais ils restent peu fiables.
- Il est parfois demandé des examens qui n'ont que peu d'intérêt : dosage vitamine B12 qui est élevé ; Phosphatases alcalines leucocytaires (PAL) qui sont élevées.

2.4. Les difficultés diagnostiques

Elles relèvent soit :

- Des formes incomplètes par rapport aux polyglobulies secondaires :
 - Erythrémiées pures ou modérées ;
 - Importance des examens complémentaires ;
 - Négativité des étiologies secondaires.
- Des formes frontières avec les autres syndromes myéloprolifératifs :
Thrombocytémie essentielle et splénomégalie myéloïde avec apparition secondaire d'une polyglobulie.

2.5. Complications

D'emblée et souvent en urgence, la maladie de Vaquez peut être menaçante par :

- Les thromboses veineuses ou artérielles : évaluation du risque et orientation dirigée en fonction de la clinique ;
- Un syndrome d'hyperviscosité avec sa symptomatologie neuroencéphalique ;
- Une hyperuricémie avec retentissement rénal ou articulaire imposant un dosage de l'uricémie systématique.
- Plus accessoirement un syndrome hémorragique cutanéomuqueux par trouble de l'hémostase primaire.

Ces complications peuvent resurgir lors des poussées ultérieures de la maladie, elles sont inexistantes en principe quand la maladie de Vaquez est traitée et contrôlée.

2.6. Le traitement

L'évaluation de l'urgence au moment du diagnostic ou lors de poussées évolutives, se fera en fonction de l'importance de la polyglobulie, de la recherche du retentissement clinique, des antécédents vasculaires, de l'âge élevé du sujet...)

Il comporte :

- Saignées :
 - modalités variables, 400ml répétées jusqu'à Hte <50%, avantageusement remplacées par l'erythraphérèse qui réduit la déplétion volumétrique.
 - Objectif : ramener l'hématocrite < 50% dans un temps limité en mesurant le risque d'une réduction trop brusque de la volémie (prudence quand il existe un terrain vasculaire, un déficit neurologique ou un sujet très âgé.)
- Traitement de fond indispensable. Les saignées au long cours souvent préconisées ne sont pas recommandables.
 - Le Phosphore 32 est actuellement abandonné vu son risque leucémogène.
 - 1 cure de Busulfan (Myleran®) 4 comprimés /jour, durée moyenne 4 semaines.

Surveillance : 1 hémogramme / semaine. Médicament dangereux à manier car effets retardés et risque d'aplasie tardive.

La cure est arrêtée, non pas sur la normalisation de l'hémoglobine qui sera constatée 2 à 3 mois après l'arrêt du traitement, mais des plaquettes et des leucocytes. Avantage : la normalisation se poursuit plusieurs années.

- Hydroxyurée (Hydréa) au long cours en complément des saignées : (posologie adaptée)
 - Avantage : Action rapide sur l'hyperplaquettose, maniement facile peu toxique.
 - Inconvénient : prise quotidienne au long cours, allergie assez fréquente (cutanée ou muqueuse).
- Autre traitement : Vercytes (Alkylant) pris au long cours.

2.7. Evolution sous traitement et pronostic

Normalisation clinique et hématologique en 2 à 3 mois.

La surveillance pendant les phases de rémission : examen clinique et hémogramme tous les 6 mois. Tant que les poussées évolutives se succèdent et que la polyglobulie reste sensible au traitement de fond, l'affection est bien tolérée et l'astreinte thérapeutique minime.

Le pronostic de la maladie de Vaquez ne doit pas être considéré comme mauvais puisque l'espérance de vie se situe entre 15 et 20 ans ce qui est peu différent de l'espérance de vie des sujets à l'âge où se rencontre habituellement cette maladie.

Cependant, deux modes d'évolution hématologique restent redoutables à long terme :

- Evolution vers une splénomégalie myéloïde avec myélofibrose, évolution après 10 ans : altération de l'état général, splénomégalie, insuffisance médullaire, myélémie ;
- Acutisation franche sous la forme d'une leucémie aiguë myéloïde (15% des cas).