

LES SYNDROMES MYELOPROLIFERATIFS CHRONIQUES

I - INTRODUCTION GÉNÉRALE

1) Généralités physiopathologiques :

C'est un groupe de maladies caractérisées par la prolifération clonale et maligne d'une ou de plusieurs lignées cellulaires myéloïdes. Il s'agit d'une pathologie de la cellule souche hématopoïétique.

Le fait constant est l'hyperplasie d'une ou de plusieurs lignées myéloïdes, avec différenciation terminale des cellules.

Il s'agit de maladies chroniques, mais dont l'évolution terminale peut se faire (pas nécessairement) sous la forme d'une transformation en leucémie aiguë. Il s'agit de maladies actuellement incurables, sauf lorsqu'une allogreffe est réalisée avec succès.

Une hyperplasie secondaire des populations fibroblastiques de la moelle est très souvent observée et conduit à l'évolution vers la fibrose médullaire.

Il existe souvent une hématopoïèse extra médullaire responsable d'une métaplasie myéloïde (foie, rate).

2) Définitions des formes cliniques :

- Prolifération myéloïde prédominant sur la lignée granuleuse:
leucémie myéloïde chronique (LMC)
- Prolifération myéloïde prédominant sur la lignée érythrocytaire:
polyglobulie vraie (PV) ou maladie de Vaquez (MV)
- Prolifération myéloïde prédominant sur la lignée mégacaryocytaire:
thrombocytémie essentielle (TE)
- Prolifération myéloïde associée à une fibrose:
Splénomégalie myéloïde ou myélofibrose primitive (MF)

- Existence de formes frontières, la LMC étant la pathologie la mieux individualisée du fait de l'existence d'un marqueur chromosomique.
-
- L'identification récente de la mutation du gène qui code pour la protéine JAK2 dans plus de 90 % des Vaquez, 50% des TE et des myélofibroses primitives
 - o Souligne la proximité physiopathologique de ces proliférations
 - o Constitue un nouveau critère pour le diagnostique
 - o Et une cible potentielle pour des avancées thérapeutiques

II - LA LEUCÉMIE MYÉLOÏDE CHRONIQUE (LMC)

1) Définition : Syndrome myéloprolifératif chronique caractérisé par une prolifération prédominante de la lignée granuleuse associée à une anomalie cytogénétique spécifique, la translocation t(9 ;22) appelée aussi chromosome Philadelphie.

2) Epidémiologie :

Incidence estimée à environ 1,3 pour 100 000 par an

Sexe ratio (H/F) 1,3,

Moyenne d'âge entre 50 et 60 ans

Mortelle, sauf chez les sujets allogreffés, mais les traitements récents l'ont transformé en une maladie chronique qui semble bien contrôlée chez la majorité des patients.

3) Physiopathologie :

L'étiologie est inconnue mais certains cas sont secondaires à l'exposition au benzène ou à des radiations ionisantes. Il s'agit alors d'une maladie professionnelle reconnue dans ce cadre précis.

Sur le plan moléculaire, la translocation (9;22)(q34;q11) déplace le proto-oncogène C-ABL depuis le chromosome 9 sur le chromosome 22, à proximité d'un point de cassure appelé BCR. Le gène hybride s'appelle BCR-ABL, est transcrit sous la forme d'un ARN traduit en protéine de fusion. Cette anomalie moléculaire très particulière :

- joue un rôle primordial dans la genèse de la maladie car elle confère aux cellules où cette protéine est exprimée un avantage prolifératif qui semble être à l'origine de la maladie; la LMC constitue un modèle d'étude des phénomènes de l'oncogenèse;
- peut être détectée avec une très grande sensibilité par la réaction de PCR, ce qui autorise la détection d'une cellule leucémique parmi 10⁶ cellules normales ;
- a permis la mise au point de traitements ciblés sur cette anomalie qui ont révolutionné le traitement et le pronostic des patients.

Enfin, cette anomalie cytogénétique est présente dans toutes les cellules hématopoïétiques nucléées dérivées du clone malin, y compris les lymphocytes. Elle va permettre de distinguer les populations de progéniteurs médullaires pathologiques des populations normales. La réponse au traitement va pouvoir être évaluée par la cytogénétique et la biologie moléculaire.

4) Clinique :

Le plus souvent, découverte fortuite sur un hémogramme de routine ou réalisé pour un symptôme banal.

Signes d'appel plus spécifiques:

- en rapport avec la splénomégalie : troubles digestifs, douleur ou tumeur de l'hypochondre gauche
- en rapport avec une complication : infarctus splénique, crise de goutte, thrombose veineuse, ...,

A l'examen

- splénomégalie dans 85% des cas
- hépatomégalie dans 30 à 50% des cas

L'état général est habituellement bien conservé.

4) Examens paracliniques :

NFP: c'est actuellement la circonstance de découverte la plus fréquente,

- hyperleucocytose, souvent supérieure à 50 giga/l :
avec myélémie comportant tous les progéniteurs et les formes différenciées
basophilie et éosinophilie sont possibles
le pourcentage de myéloblastes est inférieur à 5% dans la forme chronique
- le taux d'hémoglobine est normal ou rarement diminué
- le taux de plaquettes est normal, parfois augmenté, exceptionnellement abaissé (suspecter une acutisation)

Myélogramme : moelle riche

Hyperplasie de la lignée granuleuse avec excès de formes jeunes sans blocage de la maturation
Hyperplasie associée de la lignée mégacaryocytaire

Biopsie de moelle : moelle hypercellulaire sans fibrose mutilante au début

Caryotype : présence de la translocation 9-22 dans pratiquement tous les cas ; possibilité de translocation masquées détectables en FISH (hybridation fluorescente sur chromosome) ; autres anomalies associées éventuelles, associées à un pronostic plus défavorable.

Autres : (non indispensables au diagnostic, peu d'intérêt)

hyperuricémie,
effondrement du taux des phosphatases alcalines leucocytaires,
élévation du taux des LDH,
élévation de la vitamine B12,
thrombopathies possibles, diminution du facteur V et VIII,
fausses hypoglycémie et hyperkaliémie (dans le tube)

Biologie moléculaire : détection de l'ARN messager (transcrit) du gène réarrangé BCR-ABL par PCR quantitative : va permettre de suivre l'évolution de la réponse au traitement et de la maladie résiduelle (infra-clinique) chez es patients

4bis : Diagnostic différentiel (cf. module 14, diagnostic d'une hyperleucocytose, d'une myélémie)

a) distinguer les hyperleucocytose sans myélémie, fréquentes, avec multiples origines (tabagisme, infections, maladies inflammatoires, traitement corticoïde, etc...)

b) hyperleucocytose avec myélémie sans pathologie hématopoïétique néoplasique, en particulier :

- infections sévères, abcès,
- nécroses tissulaires (trauma, cancers,)
- inflammation
- sortie d'aplasie (post chimio ou autre), traitement par facteur de croissance hématopoïétique
- hémolyses massives
- infiltration médullaire par un cancer avec myélofibrose
- para-néoplasique (tumeurs épidermoïdes)

c) hyperleucocytose avec myélémie dans le cadre d'une autre hémopathie :

- myélofibrose primitive : hyper leucocytose souvent moins élevée, anémie, erythroblastes et dacryocytose (hématies en larmes) circulants, bcr-abl négatif
- Vaquez ou TE au début (bcr-abl négatif)
- LAM avec différenciation (LAM2 par exemple) : le % de blastes dans le sang et surtout la moelle est plus élevé
- leucémie myélomonocytaire chronique (myélogramme)
- leucémie à éosinophiles (forme rare et particulière, translocation impliquant d'autres tyrosines kinases – PDGF récepteur & FIP1-1L, sensible au GLIVEC à petites doses)

5) Évolution et complications :

Phase chronique

Spontanément : augmentation de la leucocytose avec risque de thromboses (priapisme), de leucostase, crises de goutte, infarctus ou rupture splénique et évolution inéluctable vers la leucémie aiguë.

Sous traitement : disparition du syndrome tumoral, normalisation de la NFP
- notions de rémission hématologique, cytogénétique, moléculaire

Phase d'accélération, inconstante

Clinique : altération de l'état général, augmentation du syndrome tumoral avec splénomégalie douloureuse, difficulté à équilibrer le traitement.

NFP : augmentation de la leucocytose sous traitement et apparition d'une basophilie, et parfois d'une blastose qui reste inférieure à 5% - Anémie - Thrombopénie ou hyperplaquetose

Myélogramme : pas de réelle modification, la blastose reste inférieure à 30% - Possibilité de nouvelles anomalies caryotypiques

Phase d'acutisation : transformation en leucémie aiguë, elle était considérée comme inéluctable en l'absence de traitement curatif (cf infra)

Clinique : altération de l'état général, douleurs osseuses, syndrome tumoral franc (hépto-splénomégalie, adénopathies, chloromes [=tumeurs leucémiques])

NFP : anémie, thrombopénie, chiffre des GB et blastose sanguine variables

Myélogramme : blastose > 30%
Caryotype : anomalies surajoutées
Autres : ascension des PAL

La transformation est myéloblastique le plus souvent (65%), lymphoblastique (30%) de meilleur pronostic, autres (indifférenciée ou mixte 5%), et rarement extra médullaire (os, GG, rate, peau...)

6) Pronostic :

Facteurs de mauvais pronostic :

- age,
- taille de la rate,
- % de blastes sanguins,
- taux des plaquettes,
- taux des GB > 100 G/l,
- myélémie > 20%.

Des index pronostiques (score de Sokal par exemple) déterminés à partir de certains de ces facteurs avaient permis de définir 3 groupes d'évolutivité distincte, dont le devenir doit aujourd'hui être actualisé avec les nouveaux traitements : à 5 ans (recul dont on dispose actuellement),

- plus de 80% des patients avec un score Sokal élevé sont encore en réponse,
- plus 90% de ceux avec un score intermédiaire
- et plus de 95% de ceux avec un risque faible.

7) Traitements :

INHIBITEURS de TYROSINE KINASE (TK)

STI-571 : Imatinib Mesylate : GLIVEC® (depuis l'an 2000)

Inhibiteur spécifique de la tyrosine kinase bcr-abl – per os ; 400 à 600 mg/jour

Révolution thérapeutique actuelle

Effets secondaires : troubles hématologiques réversibles ; épigastalgies modérées ; oedème sous palpébral ; rétention hydro-sodée avec œdème et prise de poids ; troubles cutanés

Et échappement par survenue de mutations dans le gène BCR-ABL ; diverses mutations, dont la plus péjorative est la T315.

Importance de l'adhésion au traitement, de la régularité des prises, des taux circulants de médicament...

Développement récent d'analogues : dasatinib (SPRYCEL®) ; nilotinib (TASIGNA®) ; efficacité dans les cas résistants – sauf T315 ; tolérance un peu moins bonne

Chimiothérapies

Hydréa (Hydroxyurée) :

Traitement symptomatique du syndrome tumoral et de l'hyperleucocytose
per os 50 mg/kg/jour (1 cp par 10 kg de poids) en attaque, en ajustant par la suite la posologie pour maintenir les GB < 6 g/l, avec de plaquettes entre 50 et 150 g/l

Misulban ou Milleran (Busulfan) en continu ou discontinu :

N'est presque plus utilisé actuellement en raison du risque d'aplasie et de fibroses

Aracytine (Cytosine Arabinoside): sous cutané

10 à 20 mg/kg/jour par cure de 10 jours tous les mois ; associé à l'interféron (cf. infra)

Polychimiothérapies de type LA : lors d'une acutisation

Interféron alpha :

Permet une réponse hématologique et dans certains cas cytogénétique

5 M UI/m²/jour en sous cutané tous les jours

Traitement de tolérance difficile au début,

a fait les preuves de son efficacité et de sa supériorité par rapport aux autres traitements médicaux avant les inhibiteurs de TK

Les greffes de moelle

- Allogreffe de moelle avec donneur HLA compatible :

Si il existe un donneur dans la fratrie, c'est actuellement le seul traitement qui va permettre dans certains cas (50 à 80% en fonction du stade de la maladie et de l'âge) une guérison définitive de la maladie. La toxicité du traitement est lourde (réaction du greffon contre l'hôte (GVH en anglais), infections opportunistes (cytomégalovirus, aspergillose, ...), responsable d'au moins 20% de mortalité dans les 6 mois !.

Ces complications sont encore plus fréquentes si il s'agit d'une greffe à partir d'un donneur HLA identique mais non-apparenté.

Les indications actuelles sont donc celles de patients résistants aux inhibiteurs de kinase, échappant à ce traitement, ou mis en rémission après une acutisation.

- Autogreffe de moelle ou de cellules souches : n'est pratiquement plus utilisée.

Traitement des complications

Splénectomie ou irradiation splénique ne sont plus réalisées

Hypo-uricémiants

Antiaggrégants plaquettaires (attention)

8) Les grandes indications thérapeutiques :

- Imatinib en première intention

Rémission hématologique dans plus de 95% des cas

Rémission cytogénétique majeure dans plus de 80% des cas et complète dans ~ 60% des cas

Rémission moléculaire parfois

Ce traitement a complètement modifié cette maladie et son pronostic

Mais on ne sait pas si il y aura des guérisons possibles avec l'imatinib seul

Essais d'association imatinib / interféron / aracytine

- Si échec (ou si facteurs de gravité) ou si échappement :

Autres inhibiteurs de TK (nilotinib, dasatinib)

Avant l'âge de 50 (?) ans : Donneur de la fratrie HLA compatible : allogreffe de moelle

Plus de 50 ans ou pas de donneur (familial) HLA compatible :

* Association interféron + aracytine, essais de nouveaux inhibiteurs de TK

* autogreffe de moelle ou de CSP si âge < 60 ans

* Aracytine sous cutanée

* nouveaux agents...

En phase d'accélération ou acutisée (pronostic < 1 an)

- Polychimiothérapies d'induction si age jeune et/ou TA lymphoblastique, associées à des inhibiteurs de TK

* si obtention d'une deuxième phase chronique : allogreffe si possible, sinon autogreffe éventuelle,

* sinon Hydréa ou IFN

- si échec (malheureusement fréquent) : traitement symptomatique

Développements en cours : nouveaux inhibiteurs de tyrosine kinase, autres drogues ciblées.

III - LA THROMBOCYTEMIE ESSENTIELLE (TE)

1) Définition :

Syndrome myéloprolifératif chronique caractérisé par une prolifération prédominante de la lignée mégacaryocytaire

2) Épidémiologie :

Incidence mal connue

sexe ratio (H/F) : 1

Tous les âges avec une moyenne > 50 ans

Etiologie inconnue, mais c'est une maladie clonale et néoplasique

Mutation du gène codant pour JAK2 dans 50% des cas environ

3) Clinique :

Découverte le plus souvent fortuite devant un hémogramme anormal.

Signes d'appel

Thromboses ou hémorragies ou parfois les 2 successivement !!

Examen

Syndrome hémorragique

- le plus souvent spontanée

- cutanéomuqueuses, viscérales, en particulier digestives avec une fréquence non négligeable d'ulcères

Syndrome thrombotique

- veineuses des membres ou viscérales (circulation porte, embolies pulmonaires, ...)

- artérielles des membres ou viscérales (infarctus myocardique, ...)

- microthromboses artérielles des extrémités (érythromélgie)

Splénomégalie (30 à 50% des cas) modérée

4) Examens paracliniques :

NFP : circonstance de découverte la plus fréquente

- Thrombocytose > 450 Giga/L, souvent aux alentours de 1M G/l, avec quelques plaquettes géantes

- Taux d'hémoglobine normal ou anémie microcytaire hypochrome liée aux hémorragies

- Hyperleucocytose modérée (> 10 G/l)

Myélogramme

Abondance des mégacaryocytes et des plaquettes

Biopsie de MO

- Hypercellularité globale prédominant sur la lignée mégacaryocytaire

- Discrète myélofibrose réticulinique possible

Mutation du gène codant pour JAK2 : mutation V617F, détectée dans le sang circulant, dans 50 à 60% des cas

Mutation du gène MPL : récepteur de la thrombopoïétine, dans 1 à 4% des cas, plus fréquent (?) si TE JAK2 non muté.

Recherche du réarrangement bcr-abl

- par RT-PCR, sur sang circulant, pour éliminer une LMC à début atypique

Caryotype

normal mais à faire si JAK2 et bcr-abl négatif, pour éliminer certaines anomalies plus caractéristiques d'une myélofibrose (ou d'une myélodysplasie avec 5q-)

Hémostase

Thrombocytopathies souvent associées se manifestant par un allongement du TS (hypoaggrégabilité et hypoadhésivité) dans 1 cas sur 3, surtout si plaquettes très élevées

Anomalies morphologiques des plaquettes (diminution des granules en ME)

Autres (sans grand intérêt)

Score des PAL normal

Hyperuricémie

Élévation de la vitamine B12

CRITERES OMS 2008 (tous nécessaires)

- Plaquettes > 450 giga/L
- BOM montrant une prolifération prédominante sur la lignée mégacaryocytaire
- Pas de critère pour un autre SMP :
 - . Vaquez= mesurer masse sanguine ;
 - . LMC : vérifier bcr-abl ;
 - . MF : aspects morphologiques sanguins et médullaire ou anomalie chromosomique typique
 - . syndrome myélodysplasique avec thrombocytose (syndrome dit 5q-) : aspects médullaires et sanguins, cytogénétique.
- Mutation de JAK2 ou autre marqueur clonal et si absent, pas d'argument pour une thrombocytose réactionnelle

5) Évolution :

Chronique et prolongée dans le temps avec une probabilité de survie à 10 ans > 90%. ; on considère que la survie à 10 ans des ces patients est proche de celle de la population générale.

Le risque vital est dominé par les hémorragies ou les thromboses surtout si les personnes sont âgées.

Mais il existe une évolution possible vers :

- une myélofibrose, avec anémie, myélémie, erythroblastes circulants, et hématopoïèse extra-médullaire (foie, rates, etc...)
- une leucémie aiguë, fréquence <5%, surtout chez les gens âgés

6) Diagnostic différentiel

- thrombocytose réactionnelle :
 - o inflammation (maladies inflammatoires, cancers, infections torpides, ..) ,
 - o splénectomie,
 - o carence martiale
- autre syndrome myéloprolifératif (Vaquez ou LMC au début)
- syndrome myélodysplasique avec 5q-

7) Traitement :

Antiagrégants plaquettaires : Acide acétyl-salicylique (Aspirine) 100 mg/j,

Pratiquement systématique, sauf si thrombocytose majeure avec thrombopathie (risque hémorragique majoré), car a montré son utilité pour réduire le risque de complications vitales dans un essai randomisé ;

Eventuellement autre antiagrégant (clopidrogel) si insuffisant lors de manifestations cliniques liées à la thrombocytose (erythromélagies) ;

Chimiothérapies : diminuent le taux de plaquettes mais sans effet sur la thrombopathie

Hydréa (Hydroxyurée) 30mg/kg/j à adapter selon le taux de plaquettes

Pipobroman (Vercyte) 3 cp par jour (deuxième intention, risque leucémogène plus élevé)
Milleran en cure de 1 à 2 mois, rémission prolongée, mais leucémogène +++

En pratique, Hydréa institué selon l'âge (retarder le début chez les jeunes car « à vie »), selon le taux de plaquettes (> 1000 Giga/L ou 1200 pour certains) et surtout le risque vasculaire (thrombose révélatrice de la maladie ou venant la compliquer, facteurs de risques thrombogènes associés tels l'âge, le tabac, les antécédents de maladie CV, l'hypertension ou l'hypercholestérolémie) ou si hyperleucocytose ou splénomégalie.

Autres options utiles à connaître:

Interféron α , pour les femmes enceintes, pour éviter l'Hydrea ;
Anagrélide (XAGRID), efficace pour limiter la thrombocytose, seul ou associé à l'HYDREA
Traitement spécifique des complications, anticoagulants si nécessaire ou si thrombose +++
Traitement d'une sidéropénie associée

Autres plus exceptionnels :

Phosphore radioactif ^{32}P : sujet très âgé avec mauvaise observance, car leucémogène
Thrombocytaphèreses : en cas de symptômes sévères

Surveillance

Si non traitée par cytoréduction :

- . vérifier tolérance de l'aspirine (importance de l'adhésion au long cours)
- . hémogramme à 3 mois, puis 2 à 4 fois /an selon les chiffres, pour décider du moment opportun pour le début d'un traitement cytoréducteur ;

Si traitement par hydroxyurée en sus :

- . une NFP toutes les semaines pendant un mois, puis tous les mois pour 3 à 6 mois, puis tous les six mois.

IV - SPLÉNOMÉGALIE MYÉLOÏDE ou MYELOFIBROSE PRIMITIVE

1) Définition :

Syndrome myéloprolifératif chronique caractérisé par une myélofibrose évolutive et une métaplasie myéloïde hépato splénique. Cette maladie est aussi appelée myélofibrose primitive.

2) Epidémiologie :

Incidence mal connue, rare

Sexe ratio (H/F) 1

Age > 50 ans

Etiologie inconnue mais certains cas secondaires radiations ionisantes ou aux solvants organiques (benzène)

3) Clinique :

Signes d'appel

Syndrome anémique

Altération de l'état général

Douleurs hypochondre gauche

Examen

Splénomégalie (95%) volumineuse

Hépatomégalie (75%)

4) Paraclinique :

Hémogramme

Anémie normochrome normocytaire avec anisocytose, poïkylocytose, dacryocytose (hématies en larmes), érythroblastose

Hyperleucocytose avec myélémie

Taux de plaquettes variable, avec plaquettes géantes

Myélogramme : Le plus souvent un échec en raison de la myélofibrose - Sang médullaire pauvre

Biopsie de moelle montre 3 stades:

-Fibrose réticulinique avec hyperplasie des trois lignées

-Fibrose collagène mutilante avec diminution de la cellularité et présence de mégacaryocytes abondants et dystrophiques

-Ostéomyélollosclérose avec disparition du tissu hématopoïétique

Caryotype

Anomalies (délétion 13q, délétion 20q, monosomie 7, etc...) dans 30 à 50% des cas, mais absence de t(9,22)

Mutation de JAK2 : dans 40% à 50% des cas

Radios osseuses

Ostéosclérose du squelette axial, des fémurs et humérus, avec épaissement du cortex, diminution des trabéculations (os de marbre)

Examens isotopiques (ne sont pratiquement plus réalisés)

Appréciation de la métaplasie myéloïde par une épreuve au fer marqué (⁵²Fe)

Appréciation de l'hémodilution par la mesure des volumes globulaires (hématies marquées au chrome) et plasmatique (albumine marquée à l'iode)

Autres (pas grand intérêt)

Augmentation du taux de la vitamine B12

Hyperuricémie

Score des PAL normal
Hémolyses mécaniques ou extracorporelles parfois

CRITERES 2008 : présence d'au moins 3 critères majeurs et 2 mineurs

Critères majeurs:

- . biopsie de moelle compatible (avec fibrose et anomalie lignée mégacaryocytaire)
- . pas de critères pour un Vaquez, une TE, une LMC ou une MDS
- . JAK2 positif ou anomalie clonale cytogénétique ou moléculaire, et si absence, pas d'arguments pour une myélofibrose secondaire (inflammation, autre cancer)

Critères mineurs:

- . Erythromyélie
- . élévation du taux de la LDH
- . Anémie
- . Splénomégalie palpable.

5) Complications et évolution :

L'évolution est chronique et variable d'un patient à l'autre avec une survie médiane de 3 à 6 ans (1-30 ans)

Stade préfibrotique, avec thrombocytose, diagnostic différentiel avec thrombocytémie essentielle.

Complications

- liées à la splénomégalie
 - Infarctus splénique ou rupture de rate
 - Insuffisance cardiaque
 - Hypertension portale
- liées à l'hépatopathie (HPT, ascite) car le foie sain disparaît au profit de l'hématopoïèse
- liées à l'hyperuricémie

L'évolution peut se faire vers

- la pancytopenie due à l'insuffisance médullaire, l'hypersplénisme et aggravée par l'hémodilution qui va s'aggraver avec une anémie sévère et chronique, une thrombopénie parfois, une neutropénie favorisant les infections ...
- une acutisation en leucémie aiguë, plus rare, chez 10 à 20% des patients

6) Traitements : Uniquement symptomatiques pour l'instant

Transfusions surtout si anémie

Splénectomie :

discutée car aggrave la pancytopenie en cas d'hématopoïèse splénique et favorise la métaplasie hépatique. On la réserve aux rates volumineuses avec signes de compression, infarctus à répétition, ou rendements transfusionnels médiocres. Elle est dangereuse (patients fragiles) et doit être réalisée en milieu spécialisé

Irradiation splénique : en cas de rate douloureuse et non opérable, très cytopénisante, peu utilisée

Chimiothérapies : dans le but de diminuer la taille de la rate, dans les formes les plus prolifératives
Hydréa (Hydroxyurée), Misulban (Busulfan), Lanvis (6-thioguanine)

Chimiothérapie intensive avec allogreffe de moelle

Indications limitées, chez les sujets de moins de 50 ans

Interféron : peu d'efficacité

Revlimid, autres inhibiteurs de l'angiogenèse

Espoirs actuels dans les inhibiteurs spécifiques de JAK2, en cours de commercialisation

POLYGLOBULIE PRIMITIVE OU MALADIE DE VAQUEZ

1) Définition :

Syndrome myéloprolifératif chronique caractérisé par une prolifération prédominante de la lignée érythroblastique entraînant une augmentation de la masse globulaire

2) Epidémiologie :

Incidence 0,7 à 2,6 pour 100 000 par an
 Sexe ratio (H/F) 1,2
 Age moyen 64 ans, rare avant 40 ans (6%)
 Etiologie inconnue

Récemment, une mutation du gène JAK2 (protéine tyrosine kinase associée au récepteur de l'Epo) a été décrite dans les polyglobulies primitives (et d'autres syndromes myéloprolifératifs). Cette mutation joue probablement un rôle important dans la genèse de cette maladie et pourrait servir de cible thérapeutique dans le futur.

3) Clinique :

- Erythrose : coloration pourpre du visage, des muqueuses et des extrémités
- Prurit exacerbé à l'eau chaude
- Syndrome d'hyperviscosité : céphalées, vertiges, acouphènes, paresthésies, troubles visuels (diplopie, amaurose) (30 à 50% des patients)
- Splénomégalie (70% des cas)
- Thromboses artérielles et veineuses : touchent tous les territoires, en particulier, les membres, le SNC, les coronaires. Le syndrome de Budd-Chiari peut être révélateur d'une PV.
- Hémorragies viscérales et cutanéomuqueuses, avec ulcères gastro-intestinaux souvent associés

4) Examens paracliniques :

Hémogramme

- Augmentation du nombre de GR
- Augmentation du taux d'hémoglobine > 170 g/L H, > 160 g/L F
- Augmentation du taux d'hématocrite > 50% H, > 45% F
- Hyperleucocytose modérée et inconstante
- Hyperplaquettose modérée

Myélogramme

peu informatif car normal le plus souvent, riche en mégacaryocytes.

Biopsie de moelle

Hypercellularité pan-myéloïde, et notamment mégacaryocytaire
 Permet d'évaluer le degré de fibrose

Examens isotopiques : masse sanguine isotopique

Le volume globulaire total mesuré par des hématies marquées au ⁵¹Cr ou au ⁹⁹Tc affirme le diagnostic de la polyglobulie et en apprécie l'importance: > 32 ml/kg chez la femme, et > 36 ml/kg chez l'homme, >120% de la valeur théorique pour un sujet de même poids et taille

Ne précise pas l'étiologie de la polyglobulie (PV ou polyglobulie secondaire)

Mutation de JAK2 : > 90% des cas (et plus si mutation exon 12)

Etude des progéniteurs érythroïdes in vitro

La croissance spontanée des progéniteurs érythroïdes en l'absence d'érythropoïétine est une aide au diagnostic d'une MV débutante ou masquée par une carence martiale

Dosage de l'Erythropoïétine peu spécifique et peu sensible
normal ou bas

Autres

Diminution de la VS
Score des PAL augmenté
Augmentation du taux de la vitamine B12
Hyperuricémie

CRITERES 2008 : le diagnostic de PV nécessite 2 critères majeurs + 1 mineur ou le premier majeur + 2 mineurs

Critères majeurs :

- . augmentation significative de l'hémoglobine ou de l'hématocrite (> 60% chez l'homme ou > 56% chez la femme) ou du volume globulaire (masse sanguine isotopique : VG > 25% données théoriques pour un sujet de même masse corporelle)
- . mutation de JAK2

Critères mineurs :

- . biopsie de moelle compatible avec le diagnostic
- . EPO sérique basse
- . pousse spontanée des colonies érythroblastiques in vitro en l'absence d'EPO

4bis) :Diagnostic différentiel

C'est celui de toute polyglobulie :

1) Si l'hématocrite est < à 56% chez la femme et < à 60% chez l'homme (si supérieur, la polyglobulie est certaine), il faut affirmer la polyglobulie vraie par la mesure de la masse sanguine isotopique (volume globulaire > 25% par rapport aux données de référence chez une sujet de même masse corporelle) :

- . élimine ainsi les fausses polyglobulies par hémococoncentration / déshydratation (diurétiques)

2) si JAK2 négatif, multiples étiologies possibles, en particulier :

- . tabagisme avec augmentation HbCO
- . hypoxie liée à l'altitude
- . syndrome d'apnées du sommeil (avec ou sans obésité)
- . BPCO sévère, shunt droit – gauche (SaO₂ < 95%)
- . tumeurs du rein, transplantés rénaux, tumeurs du foie, du cervelet, des ovaires.
- . hémoglobine hyperaffine
- . dopage à l'EPO...

En pratique, faire écho abdominale (rein/foie, + ovaire chez la femme) et SaO₂ et/ou EFR complète et dépistage d'un syndrome d'apnée du sommeil.

5) Évolution et complications :

Thromboses vasculaires

cause importante de morbidité et de mortalité (30 - 40%) et ce d'autant plus que le sujet est âgé, qu'il existe des antécédents de thromboses, que le taux d'hématocrite est élevé, que le patient n'est pas traité ou que les saignées représentent le seul traitement.

Hémorragies mortalité 5-10%

Myélofibrose et métaplasie myéloïde (15% - 25%)

médiane d'apparition de 10 ans

apparition d'une splénomégalie, de signes généraux, disparition de la polyglobulie et apparition d'une anémie, d'une myélémie, d'une érythroblastose, d'anomalies morphologiques des GR, puis d'une insuffisance médullaire obligeant à transfuser les patients ! Le pronostic est sombre avec une survie moyenne de 2 à 3 ans

Leucémie aigue (10% - 25%)

Favorisée par les traitements myélosuppresseurs, en particulier par le ^{32}P , avec une médiane d'apparition d'environ 10 ans, il s'agit presque toujours d'une LAM, de très mauvais pronostic
L'évolution vers une myélodysplasie est également possible.

6) Traitements :

Antiagrégants plaquettaires : Acide acétyl-salicylique (Aspirine) 100 mg/j,

Pratiquement systématique, sauf si traitement anticoagulant ou si CI formelle

Saignées :

- Traitement d'attaque : 200 à 300 ml 2 à 3 fois par semaine, anti-aggrégants plaquettaires si thrombocytose réactionnelle
- Traitement d'entretien : 200 à 300 ml une fois par mois : peu utilisé actuellement, mais utile chez les sujets jeunes.

But : maintenir un hématicrite proche de 45%, et une hémoglobine < 170g/l

Remplissage par solutés macromoléculaires pour compenser d'autant plus si le malade est âgé

Risque majoré d'hyperplaquettose, de thrombose, et peut-être de myélofibrose

Chimiothérapies

- Hydréa (Hydroxyurée): 2 à 4 gel./j en traitement d'attaque à adapter en fonction des NFP
- Vercyte (Piprobroman): 2 à 4 cp/j en traitement d'attaque puis à adapter en fonction des NFP, plus leucémogène

Interféron- α :

utilisé il y a longtemps (et mal toléré), il reste considéré comme une option intéressante du fait de la meilleure tolérance et de l'efficacité de la forme pegylée (IFN-alpha 2a pegylé).

Phosphore radioactif ³²P

Une injection de 1 mCi/10 kg de poids (2/3 dose chez les sujets de plus de 70 ans ou en cas de myélofibrose)

Début de normalisation au bout d'un mois et rémission complète au 4^{ème} mois

95% de réponses, à renouveler en cas de rechute, mais risque de résistance au fil des injections

Durée de rémission > 3 ans dans plus de 50% des cas

Risque leucémogène 15% à 10 ans

Donc exclusivement chez les patients très âgés.

Les Indications thérapeutiques :

Le traitement initial ou de l'urgence est représenté par les saignées auxquelles on adjoint un traitement anti-agrégant

Puis le traitement cytoréducteur est discuté, fonction de l'âge et du risque vasculaire

- interféron alpha pégylé
- chimiothérapie par HYDREA
- sinon, poursuite des saignées....

Surveillance

En cas de saignées : surveillance de la tolérance cardiovasculaire

En cas de chimiothérapies :

- Traitement d'attaque : surveillance clinique et NFP tous les 15 jours
jusqu'à Ht < 45%, PNN < 8 G/l, Pla < 400 G/l
- Traitement d'entretien : surveillance clinique et NFP tous les 3 mois, consultation spécialisée tous les 6 à 12 mois

Après traitement par ³²P :

Tous les mois pendant 3 mois puis tous les trois mois
Consultation spécialisée tous les six à 12 mois