



## Item314-Syndromes myéloprolifératifs

Objectifs CNCI		
- Diagnostiquer une maladie de Vaquez, une thrombocytémie primitive, une leucémie myéloïde chronique.		
Recommandations	Mots-clés / Tiroirs	NPO / A savoir !
- Polycopié national: <a href="#">Maladie de Vaquez</a> - SFH	- SMP: Vaquez / LMC / TE / SMG   - Hyperplasie myéloïde globale / JAK 2 - Sd d'hyperviscosité / prurit / SMG - Ht > 47-54% / non isolée / myélémie - Mesure isotopique du VGT > 125% - GDS et échographie si polyG isolée - Recherche de la mutation JAK2 +++ - Polyglobulie II: fausse (2) / resp. / K - C° thrombotiques: TVP / BC / IAM.. - C° évolutives: myélofibrose II / LAM - Hyperuricémie: goutte / allopurinol - Saignées pour Ht < 50% / aspirine ++ - Chimiothérapie: hydroxyurée / Glivec - Prise en charge 100% / palliatif si C° - LMC: $\chi$ philadelphie / bcr-abl / Glivec	- Eliminer une polyglobulie II - Contrôle des FdR CV / MHD

### A. MALADIE DE VAQUEZ

#### Généralités

##### Définitions

- **Maladie de Vaquez**
  - Syndrome myéloprolifératif (SMP) avec prolifération érythrocytaire clonale
  - !! synonymes: polyglobulie vraie (ou primitive) / « polycythemia rubra vera »
- **Polyglobulie**
  - = augmentation de la masse globulaire totale (VGT) > 125%
  - En pratique, suspectée si hématoците > 47% (F) - 54% (H)

##### Epidémiologie / physiopathologie

- Peu fréquent (i = 2/100 000) - âge moyen = 60ans (rare avant 40ans) - sex ratio H > F
- Mutation **JAK2** (V617F): activation kinase → hyperactivité du R-EPO
- En pratique, hyperplasie myéloïde **globale** prédominante sur une des lignées (ici GR)

##### Remarque sur les syndromes myéloprolifératifs (SMP)

- = hémopathies avec prolifération myéloïde sans blocage de maturation (≠ LAM !)
- Lignées myéloïdes = polynucléaires - GR - plaquettes (= tout sauf lymphocytes)

- **4 SMP** = LMC / Vaquez / thrombocytémie essentielle / myélofibrose primitive
- Remarque: hyperéosinophilie primitive peut être myéloproliférative (cf [Éosinophilie](#))

## Diagnostic

- **Examen clinique**
  - **Interrogatoire**
    - **Terrain**: patient > **60ans** / H > F / pas d'autre FdR
    - **Signes fonctionnels**
      - Asymptomatique: découverte fortuite (NFS) +++
      - **Signes évocateurs d'hyperviscosité sanguine**
        - **Céphalées** / lipothymies / vertiges / acouphènes
        - Troubles visuels / neuropsychiques / paresthésies
        - Prurit généralisé / !! au contact avec l'eau
        - HTA récente / angor
        - Thrombose de site inhabituel en particulier syndrome de Budd-chiari (toute thrombose inexpliqué des veines sus hépatiques ou spléniques imposent la recherche d'un SMP++)
  - **Examen physique**
    - **Signes en faveur d'une polyglobulie**
      - **Erythrose** faciale et des extrémités / **HTA** modérée assez fréquente
      - Fond d'oeil = papilles rouges / veines dilatées et irrégulières
      - **Primitive ++** si **splénomégalie** (et thrombocytose / hyperleucocytose)
    - **Rechercher une cause de polyglobulie secondaire (A savoir !)**
      - Examen **respiratoire**: signes d'insuffisance **respiratoire** chronique (cf [Insuffisance respiratoire chronique.](#))
      - Examen abdominal: rechercher un syndrome tumoral (rénal ou hépatique) cancer du rein avec sécrétion d'EPO (paranéoplasique)
      - Examen neurologique: recherche syndrome cérébelleux (cf hémangiome)
- **Examens complémentaires**
  - **Pour le diagnostic positif de polyglobulie**
    - **NFS-plaquettes avec frottis**
      - **Polyglobulie**
        - Homme: Ht > 54% (et Hb > 18g/dL)
        - Femme: Ht > 47% (et Hb > 16g/dL)
      - **!! Oriente vers une polyglobulie primitive**
        - Thrombocytose et/ou hyperleucocytose neutrophiles associés ++
        - Myélémie: précurseurs myélocytaires circulants au frottis (cf [Hémogramme chez l'adulte et l'enfant : indications et interprétation](#))
    - **Mesure isotopique du volume globulaire total (VGT) +++**
      - **Indication**
        - Affirmer le caractère « vraie » de la polyglobulie si Ht = 45-56% ou 50-60%
        - !! Examen inutile si Ht > 60% (H) ou Ht > 56% (F): VGT forcément ↑
      - **Modalités**
        - Mesure isotopique de la masse globulaire par GR marqués au chrome 51
        - Mesure simultanée du volume plasmatique (alb marquée: éliminer DEC)
        - Polyglobulie vraie si **VGT > 125%** de la N (H > 36mL/kg - F > 32mL/kg)
  - **Pour poser le diagnostic de maladie de Vaquez**
    - **Recherche mutation JAK2(A savoir !)**
      - mutation V617F / sur PNN circulants / positive dans 90% des cas
      - → si mutation retrouvée: affirme le diagnostic de maladie de Vaquez
    - **Si négative et pas de cause de PG II → bilan spécialisé**
      - culture progéniteurs érythropoïétiques: pousse spontanée si Vaquez +++
      - myélogramme: hyperplasie globale / MO riche / mégacaryocytes en amas
      - dosage de l'EPO (↓) / recherche Hb hyperaffine / dosage carboxyHb (tabac)
  - **Pour éliminer une polyglobulie secondaire**
    - En pratique devant polyglobulie vraie: **JAK2 direct** / si négatif: recherche PG II
    - **Gaz du sang (GDS) +/- HbCO** (cause respiratoire éliminée si SaO2 > 92%)
    - **Echographie abdominale et rénale**: recherche un CHC ou une tumeur rénale
  - **Pour évaluation du retentissement**
    - Dosage de **l'uricémie**; N = 120 à 420 μmol/L
- **Diagnostics différentiels**
  - **Fausse polyglobulies**
    - Hémococoncentration (DEC +++ ) (protidémie et albuminémie ↑)
    - Pseudo-polyglobulie des thalassémies (microcytose / EPP de l'Hb)

- Polyglobulies secondaires
  - Par hypersécrétion appropriée d'EPO
    - Insuffisance respiratoire chronique +++ : **BPCO**, etc (cf [Insuffisance respiratoire chronique.](#))
    - Intoxication au CO (HbCO > 5-10% / dans tabagisme ++)
    - Cardiopathie congénitale avec shunt droite-gauche; altitude, etc.
  - Par hypersécrétion inappropriée d'EPO
    - Etiologies tumorales +++
      - Carcinome hépato-cellulaire (**CHC**) / carcinome rénal (CCC)
      - Hémangioblastome cérébelleux (VHL) / cancers gynécologiques
    - Etiologies rénales: sténose de l'a. rénale / polykystose / hydronéphrose
    - Etiologies endocrino: Cushing / phéochromocytome / adénome de Conn
    - Iatrogène: androgènes / EPO (dopage)
- Autres syndromes myéloprolifératifs
  - LMC / thrombocytémie essentielle / myélofibrose I (SMG myéloïde)

**Critères diagnostiques de Pearson (peu utilisés en pratique)**

Critères majeurs (A)	Critères mineurs (B)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• A1: VGT &gt; 125%</li> <li>• A2: Pas d'étiologie de PG II</li> <li>• A3: Splénomégalie clinique</li> <li>• A4: Clonalité ou caryotype anormal</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• B1: Plaquettes &gt; 400 000/mm<sup>3</sup></li> <li>• B2: PNN &gt; 10 000/mm<sup>3</sup></li> <li>• B3: Splénomégalie échographique</li> <li>• B4: [EPO] ↓ ou pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes</li> </ul>
Diagnostic si: A1 + A2 + (A3 ou A4) ou A1 + A2 + 2 critères B	

**Critères OMS de 2008**

Critères majeurs	Critères mineurs
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Augmentation Hb &gt; 18,5(H) ou 16,5(F) ou Ht &gt; 52%(H) ou &gt; 48% (F) ou VGT &gt; 125%</li> <li>• Mutation JAK2 V617F</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• EPO Bas</li> <li>• Poussée spontanée des progéniteurs érythroïdes</li> <li>• BOM: Hyperplasie des 3 lignées, moëlle riche</li> </ul>
Diagnostic si: 2 critères majeurs + 1 mineur ou 1 majeur + 2 mineurs	

## Evolution

**Complications (5)**

- thrombotiques +++
  - Thromboses veineuses: TVP / TVC / embolie pulmonaire / OVCR / **Budd-Chiari**
  - Thromboses artérielles: IAM / AIT / AVC / IDM / infarctus mésentérique / OACR
- hémorragiques
  - Sur thrombopathie: **UGD** ++ / épistaxis / hématomes
- métaboliques
  - Hyperuricémie: crises de **goutte** / lithiase urinaire (cf [Arthropathie microcristalline.](#))
- iatrogéniques
  - Saignées = carence martiale / risque infectieux, etc.
  - !! si carence martiale: majoration de la thrombocytose (voie de déviation)
- évolutives +++
  - Myélofibrose secondaire
    - Chez 25% des patients après 20ans d'évolution
    - A évoquer devant une **anémie** avec ↑ SMG et ↓ polyglobulie
    - Confirmer par BOM +++ / pronostic sombre: survie = 3-5 ans
  - Leucémie aiguë myéloblastique (cf [Leucémies aiguës](#))
    - Chez 15% des patients après 15ans d'évolution (+/- post-MF)
    - A évoquer devant SMG ↑ / insuffisance médullaire globale aiguë
    - **Myélogramme** ou BOM / pronostic sombre: survie = 3-5 mois

**Pronostic**

- Evolution chronique / survie médiane = 10ans

## Traitement

### Prise en charge

- Hospitalisation si complication / suivi en ambulatoire sinon

### Tt symptomatique = saignées

#### • Indications

- En urgence si polyglobulie ou thrombocytose menaçante (complication)
- Eviter les saignées seules en Tt de fond: associer une chimiothérapie

#### • Modalités

- Objectif: **Ht < 45%** / itératives (300mL 2x/5) / sous contrôle tensionnel
- !! compensation volémique (NaCl) / respect de la carence martiale induite

### Tt de fond

#### • Chimiothérapies (myélosuppressive)

- **Indications:** saignées mal tolérées / thrombocytose sur carence martiale
- **Modalités:** hydroxyurée (Hydrea®)

#### • Autres options

- **Interféron  $\alpha$ :** pour sujets jeunes
- **Phosphore 32:** pour sujets âgés ou espérance de vie limitée (cf ES: LAM +++)
- **Inhibiteurs de JAK-2 :** Efficace uniquement sur les symptômes : le prurit ou les sueurs

### Tt des complications (+++)

- **Tt anti-thrombotique:** anti-agrégant plaquettaire: **aspirine** 75-300mg/j PO (**A savoir !**)
- **Contrôle des FdR CV :** arrêt tabac / équilibre diabète / HTA, etc (**A savoir !**)
- **Tt de l'hyperuricémie:** allopurinol (Zyloric®) et boissons alcalines (eau de Vichy)
- **Tt d'une TVP:** antalgiques / HBPM puis AVK 6M (cf **Thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire**)

### Mesures associées

- Prise en charge à **100%** (ALD)
- Bas de contention en cas d'atcd de TVP
- Tt palliatif si myélofibrose II ou de transformation en LAM

### Surveillance

- **Clinique:** recherche des complications +++ : goutte / MTEV / IDM / AIT, etc.
- **Paraclinique:** NFS-P pour polyglobulie +/- BOM-MG si suspicion de MF-LAM

## B. AUTRES SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS (HP)

### Leucémie myéloïde chronique

#### Généralités

- LMC = SMP avec prolifération de la lignée granulaire (PNN ++)
- !! Cause: mutation génétique acquise = t(9;22) = chromosome Philadelphie

#### Diagnostic

##### • Examen clinique

- **Terrain:** âge moyen = 50ans / pas de FdR
- **Signes fonctionnels:** AEG insidieuse / découverte fortuite à la NFS +++
- **Examen physique:** syndrome tumoral = **SMG** fréquente et volumineuse / pas d'ADP

##### • Examens complémentaires

- **NFS-Plaquettes avec frottis**
  - Hyperleucocytose neutrophile (PNN > 50 000/mm<sup>3</sup>) +/- basophile
  - Autres lignées myéloïdes (GR / P): normales ou légèrement élevées
  - Frottis = myélémie (présence de précurseur myéloïdes dans le sang)
- **Caryotype +++**
  - Chromosome **Philadelphie** = translocation **t(9;22)**
  - PCR en biologie moléculaire : retrouve transcrite **bcr-abl**
- **Myélogramme (non systématique)**
  - Moelle riche avec hyperplasie des lignées myéloïdes
  - Blastes < 5% (≠ LAM !) / pas de hiatus de maturation

#### Evolution

##### • Histoire naturelle en 3 phases

- Phase chronique (3-4ans) = pas d'AEG / asymptomatique
- Phase d'accélération (1ans) = AEG / fièvre / SMG
- Phase d'accutisation = transformation en Leucémie aigüe (lymphoïde ou myéloïde car maladie de la cellule souche hématopoïétique) : décès en 6M..(**100%** !)

##### • **Survie moyenne:** 4-5 ans

### Traitement

- **Thérapie ciblée**
  - les inhibiteurs de tyrosine kinase (ITK) : Imatinib (**Glivec®**)
  - Traitement à vis pour le moment, risque d'échappement au long terme (apparition de clones résistants)
  - Surveillance de l'efficacité par PCR : diminution du transcrit BCR-ABL dans le sang
  - Plusieurs molécules : possible rotation si résistance
- **Allogreffe de moelle et chimiothérapie intensive**
  - Avec l'arrivée des ITK, réservée aux accutisations en LA
  - Induction type LAM ou LAL associé à un ITK
  - Nécessité d'un donneur HLA compatible (fratrie ++)
  - Prognostic réservé des LA post LMC malgré les ITK

## Thrombocytémie essentielle

### Généralités

- Prolifération monoclonale médullaire de la lignée thrombocytaire
- !! le plus **fréquent** des syndromes myéloprolifératifs

### Diagnostic

- **Examen clinique**
  - **Terrain**: âge moyen 60ans (2nd pic: 30ans) / sex ratio: F > H
  - **Signes fonctionnels**: asymptomatique ++ / acroparésies, érythrose..
  - **Signes physiques**: splénomégalie ++ / C°: AVC et MTEV +++
- **Examens complémentaires**
  - **NFS-P avec frottis**
    - Thrombocytose > 600 000/mm<sup>3</sup> / **isolée** (GR et PNN normaux)
    - **Frottis**: plaquettes géantes / **pas** de myélémie (≠ Vaquez et LMC)
  - **Biologie moléculaire sur sang**
    - Recherche de bcr-abl par PCR: pour dépister une LMC atypique ++
    - Recherche de mutations : JAK2 V617F (50%) Calréticuline (CALR : 35%) MPL (5%)
  - **Myélogramme (non systématique)**
    - Moelle riche avec hyperplasie et hyperploïdie des mégacaryocytes
    - Autres lignées myéloïdes normales ou légèrement augmentées
  - **Caryotype**: absence du chromosome philadelphie (≠ LMC)

### Diagnostics différentiels

- **Thrombocytoses secondaires +++**
  - !! Elles sont transitoires / non compliquées / P < 800 G/L
  - **Etiologies**
    - Carence martiale
    - Syndrome inflammatoire chronique
    - Splénectomie
    - Régénération médullaire (post-chimiothérapie, post-saignées, etc.)

### Evolution

- **Complications**: AVC ischémiques / thromboses +++ / LAM dans 5% des cas
- **Survie moyenne**: 10-20ans (survie comparable avec population générale sous Tt)

### Traitement

- Abstention thérapeutique si asymptomatique et P < 600 000/mm<sup>3</sup>
- Chimiothérapie: hydroxyurée si symptomatique ou P > 800 000/mm<sup>3</sup>
- !! NPO Tt symptomatique: anti-agrégant plaquettaire en préventif
- Attention contre indication des AAP si P > 1 500 000 car thrombopathie et risque hémorragique > risque thrombotique

## Splénomégalie myéloïde (myélofibrose primitive)

### Généralités

- SMP avec prolifération clonale des précurseurs + **myélofibrose**
- !! Remarque: SMG myéloïde = myélofibrose primitive ou idiopathique
- 2 phases :
  - 1ère phase : Prolifération myéloïdes médullaire avec majorité de mégacaryocytes sécrétant des cytokines profibrosantes et myélémie périphérique
  - 2ème phase : Fibrose médullaire, pancytopenie

### Diagnostic

- **Examen clinique**

- **Terrain:** âge > 50ans / rare ++
- **Signes fonctionnels:** asymptomatique +/- AEG et anémie si avancé
- **Signes physiques:** **splénomégalie** +++ / HMG dans la moitié des cas
- **Examens complémentaires**
  - **NFS-P avec frottis**
    - **Anémie** arégénérative (tardive) / plaquettes et PNN variables
    - **Frottis** = myélémie: érythroblastose +++ / anisocytose des GR
  - **Biopsie ostéo-médullaire** +++
    - Moelle osseuse pauvre / hyperplasie des lignées myéloïde ++
    - **Fibrose:** réticulinique (I) / mutilante (II) / ostéosclérose (III)
  - **Biologie moléculaire :**
    - Recherche de mutations : JAK2 V617F (50%) Calréticuline (CALR : 35%) MPL (5%)
  - **Caryotype:** pas de  $\chi$  philadelphie
  - **Myélogramme:** difficile à réaliser car sclérose médullaire

#### Evolution

- **Complications**
  - Insuffisance médullaire: C° infectieuses = 1ère cause de décès
  - Acutisation en LAM dans 10% des cas ( $\neq$  LMC)
- **Survie moyenne:** 5ans

#### Traitement

- Si asymptomatique: abstention et surveillance
- hydroxyurée (Hydréa®) si phase proliférante et leucose ou thrombocytose importante.
- Inhibiteurs de JAK2 (ruxolitinib) actifs sur les signes cliniques : diminue ++ la splénomégalie, pas d'effet sur la fibrose médullaire
- Chimiothérapie intensive type LAM et Allogreffe de moelle à discuter chez le sujet jeune

## Synthèse pour questions fermées

2 examens paracliniques à réaliser pour éliminer une polyglobulie secondaire ?

- Gaz du sang artériels
- Echographie abdominale et rénale (et pelvienne chez la femme)

1 examen de première intention dans la démarche diagnostic d'une polyglobulie ?

- Recherche de la mutation JAK2 V617F (la mesure du VGT confirmera le diagnostic)

3 causes de fausses polyglobulies

- Hémococoncentration
- Thalassémie
- Syndrome de Gaisbock (HTA, Tabac, Obésité...)