

La polyglobulie vraie : de la genèse au traitement

Vincent Castonguay, M.D.
et Robert Delage, M.D.,
MSc, FRCP

Présenté dans le cadre de la
conférence : *Les syndromes
myéloprolifératifs*, Fédération
des médecins omnipraticiens

La polyglobulie vraie est un syndrome clinique dont la manifestation cardinale est la production anormalement élevée d'érythrocytes normaux. Elle appartient à la famille des syndromes myéloprolifératifs (qu'on devrait maintenant plutôt appeler les néoplasies myéloproliférative, selon l'OMS) qui contient aussi la thrombocytose essentielle, la myélofibrose et la leucémie myéloïde chronique. Dans les prochaines lignes, nous discuterons brièvement des hypothèses physiopathologiques et des principaux éléments cliniques.

La pathogenèse

Bien que le syndrome clinique se manifeste au niveau des érythrocytes matures, il est maintenant évident que cette maladie est le résultat de mutations génétiques survenant dans une cellule hématopoïétique immature, mais déjà commise à la lignée myéloïde. La cellule souche à l'origine du désordre est multipotente; autrement dit, elle est capable de produire divers éléments dans la lignée myéloïde (granulocytes, monocytes, érythrocytes, plaquettes). Cela explique d'ailleurs que l'anomalie de la formule sanguine ne soit souvent pas isolée, et que l'érythrocytose s'accompagne souvent d'une leucocytose légère et/ou d'une thrombocytose.

Les mutations survenant dans cette cellule multipotente confèrent un avantage de survie au clone muté, ce qui résultera en une accumulation anormalement haute d'éléments cellulaires matures dans le sang. Donc, bien que l'évolution de la polyglobulie soit en général indolente, il s'agit réellement d'un désordre néoplasique; toutes les cellules étant issues du même clone.

Tableau I

Symptômes vasomoteurs et événements thrombotiques dans la polyglobulie vraie et la thrombocytose essentielle

Érythromélagie : sensation de brûlement dans les mains et les pieds accompagnée d'érythème de pâleur ou de cyanose en présence de pouls palpable

Paresthésies des mains et des pieds

Céphalées

Troubles visuels :

- amaurose fugace
- scotomes scintillants
- migraines ophtalmiques

Mutation de la protéine Jak-2

Une récente recherche en biologie moléculaire permet de mieux comprendre les éléments génétiques et les mutations responsables de cette maladie. La dernière décennie a d'ailleurs été marquée par la découverte de la mutation de la protéine Jak-2, qui est clairement impliquée dans la pathogenèse. Jak-2 est une protéine qui s'associe au récepteur de l'érythropoïétine (entre autres) et qui, en temps normal, transmet son signal seulement lorsque le récepteur est lié à l'érythropoïétine. Lorsqu'elle est mutée, cette protéine transmet un signal activateur, qu'il y ait ou non liaison de l'érythropoïétine au récepteur. Cela crée un signal prolifératif intense qui n'est plus inhibé par la boucle de rétroaction usuelle : la baisse des niveaux sériques d'érythropoïétine.

La mutation de la protéine Jak-2 est présente chez plus de 90 % des patients atteints de polyglobulie vraie et chez 50 % des patients

Tableau 2

Causes secondaires d'érythrocytose

Niveaux trop élevés d'érythropoïétine de façon physiologiquement inappropriée	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du rein • Hépatocarcinome • Hémangioblastome • Fibromes utérins • Administration exogène d'EPO (thérapeutique ou dopage)
Niveaux élevés d'érythropoïétine physiologiquement appropriés	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) • Shunts cardiaques • Apnée du sommeil • Syndrome de Pickwick • Vie ou entraînement en haute altitude • Hémoglobine de haute affinité pour l'oxygène • Intoxication chronique au monoxyde de carbone

atteints de thrombocytose essentielle ou de myélofibrose. Il est exceptionnel de la retrouver chez un patient sain.

La recherche de cette mutation est facilement disponible en clinique et a permis à la fois de faciliter l'approche diagnostique de la polyglobulie et d'explorer une nouvelle cible thérapeutique : l'inhibition de cette protéine.

La mutation de la protéine Jak-2 est présente chez plus de 90 % des patients atteints de polyglobulie vraie.

Le syndrome clinique

Les patients atteints de la polyglobulie vraie sont le plus souvent dépistés par une prise de sang de routine qui montre une hémoglobine élevée (plus de 165 g/L chez les femmes, ou plus de 185 g/L chez les hommes). Occasionnellement, ils consulteront spécifiquement en raison d'un symptôme de la maladie ou seront diagnostiqués au moment d'une complication de leur maladie (la thrombose). Lorsqu'ils sont symptomatiques, ces patients peuvent présenter :

- des symptômes vasomoteurs (Tableau 1);
- du prurit (en particulier au sortir du bain ou de la douche, ce qui est en relation avec la production de thromboxane par le clone néoplasique déclenchée par la chaleur);
- de la fatigue;
- une perte de poids ou de la goutte (ces deux derniers éléments étant en relation avec un état d'hypermétabolisme).

À l'examen physique, les éléments les plus fréquemment identifiés seront la splénomégalie, la pléthore faciale et l'hypertension.

Au point de vue paraclinique, il sera fréquent de noter, outre l'érythrocytose, une leucocytose légère avec prédominance de granulocytes et/ou une thrombocytose légère.

Le diagnostic

Le diagnostic repose essentiellement sur l'exclusion de causes secondaires de la polyglobulie (Tableau 2) et sur la démonstration d'une mutation du gène codant pour la protéine Jak-2 (des critères diagnostiques ont récemment été adoptés [Tableau 3]). Dans les cas où la mutation de Jak-2 est négative (moins de 10 %), un dosage de l'érythropoïétine peut aider au diagnostic, celui-ci étant bas en présence de polyglobulie vraie et en général haut si on a affaire à une polyglobulie secondaire.

Dr Castonguay est résident 6 en oncologie médicale à l'Université Laval.

Dr Delage est chef du Centre d'hématologie et d'oncologie universitaire du CHA, Hôpital de l'Enfant-Jésus à Québec, et professeur agrégé au Département de médecine de l'Université Laval.

Les complications de la maladie

La polyglobulie vraie est associée à un faible risque de transformation en leucémie aiguë, soit moins de 5 % à vie. Toutefois, une complication plus souvent crainte est la survenue de thromboses artérielles ou veineuses. En effet, les événements thrombotiques, tout comme la mortalité attribuable à ces événements, sont nettement augmentés par rapport à la population générale chez tous ces patients, peu importe l'âge et les autres facteurs de risque cliniques. La magnitude du risque augmentera toutefois en fonction de l'âge (en particulier au-delà de 60 ans) et selon la présence ou non d'antécédents thrombotiques chez le patient.

Le traitement

Concernant la thérapie, l'administration d'AAS à faible dose (75 à 100 mg par jour) s'est montrée efficace pour améliorer la symptomatologie et diminuer le risque thrombotique. L'administration de doses plus élevées doit être évitée chez ces patients puisqu'elle est associée à un risque d'hémorragie digestive prohibitive sans gain en efficacité.

Les phlébotomies utilisées afin de maintenir l'hématocrite à moins de 0,42 chez les femmes et à moins de 0,45 chez les hommes diminuent aussi le risque thrombotique et sont recommandées chez tous les patients.


Chez certains patients à haut risque, comme les patients âgés de plus de 60 ans ou ayant des antécédents de thrombose, on considérera aussi l'ajout d'hydroxyurée, un traitement myélosuppressif. Lorsque traités de façon adéquate, les patients obtiennent d'excellents pronostics; le risque thrombotique ainsi que la survie se rapprochent de ceux de la population générale. 

Tableau 3

Critères diagnostiques de la polyglobulie vraie

Critères majeurs	<ul style="list-style-type: none"> • Hémoglobine > 185 g/L (hommes) ou > 165 g/L (femmes) OU • Présence de la mutation de Jak-2
Critères mineurs	<ul style="list-style-type: none"> • Myéloprolifération des trois lignées myéloïdes à la biopsie de la moëlle • Niveau sérique d'érythropoïétine inférieur à la normale • Croissance autonome (en l'absence de facteurs de croissance) des colonies érythroïdes de la moëlle osseuse

Le diagnostic requiert :

- les deux critères majeurs + un critère mineur OU
- le premier majeur et deux critères mineurs

Bibliographie :

1. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, et coll. 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; 110:1092-97.

MAVIK[®]
IECA[†] trandolapril

MAVIK est indiqué dans le traitement de patients atteints d'hypertension essentielle légère ou modérée pour lesquels le traitement par un diurétique ou un bêta-bloquant ne convient pas. Il peut être utilisé seul ou en association avec un diurétique thiazidique.

MAVIK est indiqué après un infarctus aigu du myocarde chez des patients cliniquement stables présentant un dysfonctionnement du ventricule gauche, avec ou sans symptômes d'insuffisance cardiaque, pour améliorer la survie et réduire les hospitalisations liées à l'insuffisance cardiaque. On n'a pas pour l'instant assez d'expérience dans le traitement de patients atteints d'insuffisance cardiaque grave (catégorie IV de la NYHA) immédiatement après un infarctus du myocarde.

† Inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine.

Offert en capsules à 1 mg,
à 2 mg et à 4 mg sur
toutes les listes
de médicaments
provinciales

Également offert en capsules de 0,5 mg.

* Une promesse pour la vie

Monographie du produit offerte sur demande.

Laboratoires Abbott, Limitée
Saint-Laurent (Québec), Canada
H4S 1Z1



Solvay
Pharma



Abbott
A Promise for Life[®]