

K-KLINIK-2



Cas clinique présenté par :
K-KLINIK magazine

Cas clinique expertisé par :
Dr. Sylvie COITO
Médecin spécialiste en Biologie
Laboratoire Ketterhill

Quelle bonne mine!

Le mari d'une ancienne patiente vient vous voir un an après le décès de sa femme.

Il vous explique qu'il va très bien qu'il vient pour un « check-up » complet.

Examen clinique

14

Bon état général, patient de 85 ans,

Taille : 1m80, poids : 79 kg

Bon appétit

Bonne mine, examen clinique normal.

Aucun signe fonctionnel, aucune plainte,

ECG : Rythme régulier sinusal, sans anomalie, suite à un examen clinique rassurant vous demandez un bilan sanguin standard.

NFS :

GB :	7500 G/L
GR :	6,2 T/L
Hb :	18,2 g/dl
PNN :	65 %
Lym :	25%
Hématocrite	60%

Ionogramme sanguin :

Na+	140 mmol/L	Ca :	9,1 mg/dL
K +	4,1 mmol/L		
Cl :	109 mmol/L		

Fer sérique :

Ferritine :	105 ng/mL		
Urée :	21 mg/dL	Créatinine :	0,9 mg/dL
EPP : normale		DFG :	90
CRP :	5 mg/L		
D Dimère :	250 ng/ml		

- 1- L'examen clinique est très rassurant. Qu'en est-il du bilan sanguin ? Argumentez.
- 2- A quelle classe de pathologie appartient cette maladie ?
- 3- Décrivez la physiopathologique de cette maladie.
- 4- Quel examen biologique peut confirmer le diagnostic positif ?
- 5- Quelles sont les complications les plus fréquentes ?
- 6- Quelle est l'évolution de cette maladie
- 7- Quelle est la conduite à tenir ? quels sont les traitements ?

1- L'examen clinique est très rassurant. Qu'en est-il du bilan sanguin ? Argumentez.

Le bilan sanguin montre une augmentation de l'hémoglobine à 18.2 g/dl et une hématocrite à 60%.

Le reste du bilan est sans particularité.

Ce bilan oriente vers une polyglobulie primitive.

Certains signes cliniques ici absents orientent vers une polyglobulie :

- **érythrose** progressive, cutanéo-muqueuse,
- clinique liée à l'hypervolémie et l'**hyperviscosité** : signes vasculaires ou neuro-sensoriels :céphalées, vertiges, troubles visuels, paresthésies, thrombose veineuse ou artérielle
- signes liés au syndrome myéloprolifératif en dehors de l'atteinte de la lignée érythrocytaire : prurit à l'eau, splénomégalie, crise de goutte (hyperuricémie).

Souvent, il s'agit d'une découverte fortuite lors d'un **hémogramme** : augmentation des 3 lignées plus marquée sur les GR

NFS :

GR : > 6T/L (H), > 5,5 T/L (F)

Hb: > 16,5g/dL , Ht > 49 % (H)

> 16 g/dL, Ht > 48% (F)

Normochrome normocytaire sauf si carence fer associée saignements : microcytose, hypochromie

GB : 12 à 25 G/L

neutrophilie et discrète myélémie (absence de blastes le plus souvent), basocytose très rare

Thrombocytose modérée 500 à 600 G/L (50% des cas)

VS : nulle ou très basse.

Risque thrombotique majeur : urgence thérapeutique si Ht > 60 % et/ou Hb >20g/dl

2- A quelle classe de pathologie appartient cette maladie ?

Il s'agit d'une polyglobulie = augmentation de la masse totale des GR

On distingue :

- Fausses polyglobulies = pseudopolyglobulie : absence d'augmentation de la masse sanguine des GR (hémococoncentration, thalassémie)
- Polyglobulies vraies = réelle augmentation de la masse sanguine des GR.
 - Polyglobulie primitive (= maladie de Vaquez)
 - Polyglobulie secondaire
 - hypersecrétion physiologique d'EPO :
 - * ↘ de la saturation en O₂ du sang artériel
 - séjour en altitude
 - affections respiratoires chroniques (bronchopneumopathies)
 - affections cardiaques (shunt droit-gauche)
 - * mauvais transfert de l'O₂ de l'Hb aux tissus
 - tabagisme
 - déficit en 2,3 DGP
 - méthémoglobin
 - hypersecrétion pathologique d'EPO ou substances « EPO-like » : origine tumorale (rein, cervelet, foie...)

15

3- Décrivez la physiopathologique de cette maladie.

Les polyglobulies primitives sont dues à une anomalie clonale d'un progéniteur pluripotent conduisant à une prolifération des cellules engagées dans la lignée érythrocytaire, provoquant une augmentation du volume globulaire total (VGT).

A l'état normal, quand l'EPO se fixe à son récepteur sur la membrane de l'érythroblaste, la protéine tyrosine kinase cytoplasmique JAK2 se mobilise et se fixe à la partie sous membranaire du récepteur à l'EPO-R : elle se phosphoryle, ce qui active puis entraîne la dimérisation du facteur de transcription STAT5. Ce dernier peut alors se transloquer au noyau et agir sur le plan transcriptionnel.

Dans la polyglobulie primitive, une mutation ponctuelle sur le gène JAK2 entraîne une substitution valine - phénylalanine sur la protéine JAK2 (mutation V617F), ce qui provoque une activation constante (= constitutive) de JAK2, ce qui stimule constamment la dimérisation de STAT5. La présence d'EPO n'est plus nécessaire pour stimuler les érythroblastes.

4- Quel examen biologique peut confirmer le diagnostic positif ?

La démarche diagnostique consiste idéalement à :

- 1 - Affirmer la polyglobulie vraie par une détermination isotopique du volume globulaire.
- 2 - Éliminer une polyglobulie secondaire.
- 3 - Affirmer le SMP= maladie de Vaquez

1. La détermination isotopique du volume globulaire = Mesure de la masse sanguine/ masse globulaire totale

Permet d'affirmer la polyglobulie vraie

- Mesuré par dilution d'hématies autologues marquées au Cr51

Vol globulaire > 36 ml/Kg (H), > 32 ml/Kg (F)

Ou > 120% de valeur théorique en fonction du poids et taille

Il n'est pas nécessaire de pratiquer cet examen en cas d'hématocrite > 60 %.

2. Éliminer une polyglobulie secondaire

Les 2 examens majeurs à pratiquer pour rechercher une polyglobulie secondaire sont :

L'échographie abdominale

Les gaz du sang artériels

3. Pratiquer d'autres examens pour confirmer le diagnostic ou participer au bilan après avis spécialisé :

- Le dosage de l'érythropoïétine sanguine : normale ou diminuée (élévée dans les polyglobulies secondaires)
- La biopsie ostéo médullaire permet de faire le diagnostic et le bilan de syndrome myéloprolifératif.
- Myélogramme : Peu d'intérêt

• Caryotype : vérifie l'absence de chromosome Philadelphie

- absence de marqueur spécifique
- anomalies dans **10-20%** des cas (+8 +9 del 20q del 13q del 1p)
- la fréquence des anomalies augmente lors de la progression

(80% des PPMM, 100% des SMD ou LA post vaquez)

• UTILE : Biologie moléculaire

Mutation JAK 2 (Janus kinase 2) V617F (valine en phenylalanine en 617)

La mutation de JAK2 est présente dans > 95% des PV

Attention

Non spécifique (30 % des TE et 50% des SM)

• Culture des BFU-E : croissance spontanée, indépendante de l'Epo

Les critères diagnostiques OMS 2016

Critères majeurs	<ol style="list-style-type: none"> 1. Hb > 16,5 g/dL chez l'homme, > 16 g/dL chez la femme, ou Ht > 49% chez l'homme, > 48% chez la femme ou augmentation de la masse sanguine totale (> 25% de la valeur théorique) 2. Biopsie médullaire : hypercellularité touchant les trois lignées (panmyélose) avec prolifération mégacaryocytaire pléomorphe 3. Présence de la mutation JAK2V617F ou de JAK2 exon 12
Critère mineur	Taux d'EPO sérique subnormal

Le diagnostic repose sur l'association des 3 critères majeurs ou des 2 premiers critères majeurs et du critère mineur en l'absence de mutation de JAK2.

16

5- Quelle sont les complications les plus fréquentes ?

- Thromboses : Artérielles ou veineuses, liées à l'hyperviscosité (++), à l'hypervolémie et à l'hyperplaquettose.
- But du traitement: diminuer l'hématocrite < 45 %.
- Hyperuricémie
- à long terme : transformation en splénomégalie myéloïde (myélofibrose) ou en leucémie aiguë.

6- Quelle est l'évolution de cette maladie

- 1 - Phase initiale pré-polyglobulique
augmentation modérée de la masse érythrocytaire (peut mimier une thrombocytémie essentielle), puis
- 2 - Phase polyglobulique
augmentation franche de la masse érythrocytaire, 10-15 ans, puis,
Phase post-polyglobulique
(PPMM:post polycythaemic melofibrose) évoluant

en

- soit Myélofibrose post-polyglobulique avec métaplasie myéloïde (cytopénies (anémies), fibrose médullaire, hématopoïèse extra médullaire (20%))
- soit SMD Ou Acutisation (rare (<10%))

7

Quelle est la conduite à tenir ? quels sont les traitements ?

- Les saignées :
 - action immédiate sur le risque vasculaire
 - à court terme, carence martiale et freinent alors l'érythropoïèse.
 - favorisent l'hyperplaquettose
- Hydroxyurée (Hydrea®) : conséquence : macrocytose
- Pipobroman (Vercyte®)
- Phosphore 32 : permet une rémission de plusieurs années mais il est leucémogène. Utilisation plus rare.

