

# Maladie de Vaquez

Axel Rüfer<sup>a</sup>, Stefan Balabanov<sup>b</sup>, Jeroen S. Goede<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Département Medizin, Abteilung Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor, Luzerner Kantonsspital, Luzern

<sup>b</sup> Klinik für Hämatologie, UniversitätsSpital, Zürich

## Quintessence

- La découverte de la mutation V617F au niveau du gène *JAK2* a entraîné une révision des critères diagnostiques de la maladie de Vaquez (MV) dans la classification actuelle de l'OMS. Cette mutation est détectable chez plus de 95% des patients atteints de la MV.
- Parmi les complications de la MV figurent les thromboses artérielles et veineuses ainsi que les hémorragies avec la thrombocytose croissante.
- Pour l'évaluation de l'indication thérapeutique, il est essentiel de procéder à une stratification du risque de MV. En cas d'âge supérieur à 60 ans ou de complications thrombotiques, le patient est considéré comme étant à haut risque.
- Le traitement par aspirine à la dose de 100 mg/jour est considéré comme le standard thérapeutique chez tous les patients atteints de la MV qui ne présentent pas de contre-indications à cette substance.
- La diminution de l'hématocrite jusqu'à des valeurs <45%, par le biais de saignées et/ou d'un traitement cytoréducteur, est à l'origine d'un taux de décès cardiovasculaires significativement plus bas qu'en cas de valeurs d'hématocrite élevées.
- Pour le traitement cytoréducteur en première intention, les options thérapeutiques disponibles incluent à la fois l'hydroxycarbamide et l'interféron (pégylé). Uniquement pour cette dernière option, des rémissions moléculaires complètes peuvent être obtenues chez une partie des patients.

## Introduction

La maladie de Vaquez (MV) fait partie des néoplasmes myéloprolifératifs à chromosome Philadelphie négatif, qui ont été décrits pour la première fois par William Dameshek en 1951 [1]. Depuis la dernière présentation des néoplasmes myéloprolifératifs dans le *Forum Médical Suisse* en 2003, cette entité pathologique a été marquée de plusieurs développements impressionnants [2]. Avec l'identification de la mutation de la tyrosine kinase *JAK2* (Janus kinase 2) en 2005, qui conduit à la substitution d'une valine par une phénylalanine en position 617 et qui est présente chez plus de 95% des patients atteints de la MV, nous avons pu acquérir une meilleure compréhension de la pathogenèse moléculaire de cette maladie [3–6]. Cette découverte ainsi que la description en 2007 de mutations au niveau de l'exon 12 du gène *JAK2* chez env. 3% des patients atteints de la MV ont entraîné une révision en 2008 des critères diagnostiques de la MV dans le cadre de la classification de l'OMS [7, 8]. La Janus kinase 2 fait partie du groupe des Janus kinases qui jouent un rôle central dans le contrôle de la

prolifération des cellules hématopoïétiques. Une activation constitutive des domaines kinases induit, en l'absence de la cytokine (par ex. érythropoïétine) se liant au récepteur des cytokines (par ex. récepteur de l'érythropoïétine), un signal de prolifération durable.

Sur le plan thérapeutique, des études randomisées ont évalué le rôle de l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par aspirine et de la valeur cible d'hématocrite dans le cadre d'interventions thérapeutiques [9, 10]. Les traitements par interféron pégylé et inhibiteurs de *JAK* ont fait l'objet d'études, qui sont soit déjà publiées soit sont encore en cours [11, 12].

Cet article fournit un aperçu de l'épidémiologie et du tableau clinique de la MV, il présente des réflexions pour le diagnostic différentiel en cas de survenue d'une érythrocytose, et résume les développements diagnostiques et thérapeutiques des dernières années. La MV a rarement été aussi captivante qu'elle ne l'est aujourd'hui.

## Epidémiologie

La MV est une affection qui touche principalement les adultes âgés de 60 à 80 ans, mais une survenue avant l'âge de 40 ans est également possible. Son incidence s'élève à plus de 20 cas pour 100 000 personnes par an. Le sexe masculin en est légèrement plus souvent affecté. Une prédisposition familiale à la MV – comme c'est également le cas pour d'autres néoplasmes myéloprolifératifs – a été décrite [13].

## Diagnostic différentiel de l'érythrocytose

La clarification d'une érythrocytose, éventuellement associée à une thrombocytose ou à une leucocytose, requiert impérativement, avant le diagnostic de laboratoire, une anamnèse détaillée et une évaluation de l'état physique du patient, afin de pouvoir initier les réflexions pour le diagnostic différentiel et prescrire de manière ciblée les analyses de laboratoire et autres examens à réaliser. Dans ce contexte, il convient d'une part de faire la distinction entre l'érythrocytose relative et l'érythrocytose absolue et d'autre part, en cas d'érythrocytose absolue, de faire la distinction entre une érythrocytose primaire et une érythrocytose secondaire.

Ainsi, lors de l'anamnèse, il faut tout particulièrement rechercher des maladies pulmonaires et des problèmes de sommeil, ainsi que des maladies cardiaques, rénales, hépatiques ou tumorales. Par ailleurs, il est essentiel de



Axel Rüfer

Les auteurs ne déclarent aucun soutien financier ni d'autre conflit d'intérêts en relation avec cet article.

recueillir des informations concernant le tabagisme et la consommation de médicaments, par ex. d'androgènes. A côté du tabagisme, le syndrome d'apnée obstructive du sommeil constitue la cause la plus fréquente d'érythrocytose secondaire. L'anamnèse familiale fournit des informations précieuses quant à la présence d'érythrocytoses éventuelles au sein de la sphère familiale. Il convient également de déterminer si le patient a développé des symptômes ou complications potentiels de la MV; les manifestations cliniques de la maladie sont présentées dans le chapitre suivant. Le diagnostic différentiel de l'érythrocytose est résumé dans le tableau 1 [14].

### Symptômes et anomalies cliniques

La MV ne se manifeste pas par des symptômes spécifiques et les symptômes sont souvent déjà présents depuis longtemps sans qu'une attention particulière ne leur ait été accordée. Les symptômes résultent de l'augmentation du volume sanguin total d'une part et de l'hypercoagulabilité d'autre part. Ainsi, les patients rapportent souvent des céphalées, des vertiges, des acou-

phènes ou des troubles visuels. En cas de masse érythrocytaire fortement accrue, une pléthore sanguine avec cyanose bleue-pourpre peut être présente. Les patients souffrent aussi souvent d'une hypertension artérielle. Les hémorragies cutanées et muqueuses ne sont pas rares et des hémorragies gastro-intestinales ou cérébrales peuvent également survenir. Par ailleurs, les patients atteints de la MV développent fréquemment des ulcères peptiques.

Les complications thrombotiques sont typiques et lors de la mise au point de tels événements, il est indispensable de réaliser un hémogramme. Des thromboses artérielles peuvent survenir au s des thrombocytes et d'autres lignées cellulaires hématopoïétiques, ainsi qu'à un état inflammatoire médié par les cytokines et lié à la maladie. Le prurit aquagénique, qui survient particulièrement après des bains chauds, peut être vraiment désagréable. Chez les deux tiers des patients atteints de la MV, l'examen clinique révèle une splénomégalie.

Pour objectiver les symptômes et évaluer la réponse thérapeutique, un score spécifique aux néoplasmes myéloprolifératifs a été développé (Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score [MPN-SAF TSS]) et ce score peut s'avérer utile

**Tableau 1**

Diagnostic différentiel de l'érythrocytose (adapté d'après [14]).

<b>Erythrocytose relative</b>		Hémoconcentration
		Syndrome de Gaisböck (érythrocytose de stress)
<b>Erythrocytose absolue</b>	<b>Erythrocytose primaire</b>	Maladie de Vaquez
		Polycythémie primaire familiale: mutations du gène du récepteur de l'érythropoïétine
	<b>Erythrocytose secondaire</b>	<b>Acquise (fréquent)</b>
		Adéquation physiologique: réaction à l'hypoxie
		Pneumopathie chronique
		Syndrome d'apnée obstructive du sommeil
		Malformations cardiaques cyanogènes
		Syndrome de Pickwick
		Séjour en altitude
		Nicotine et monoxyde de carbone
		Inadéquation physiologique: production aberrante d'érythropoïétine ou réaction aberrante à l'érythropoïétine
		Tumeurs (carcinome hépatocellulaire, carcinome à cellules rénales, etc.)
		Kystes (polykystose rénale)
		Erythrocytose consécutive à une transplantation rénale
		Hémangiomes (hémangiome cérébelleux)
		Hormones stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine, androgènes)
		<b>Congénitale (rare)</b>
		Variantes de l'hémoglobine présentant une affinité accrue pour l'oxygène
		Déficit en 2,3-diphosphoglycérate
		Polycythémie de Tchouvachie (mutations du gène von Hippel-Lindau), entre autres
		Troubles de la voie «oxygen-sensing pathway»
		Malformations cardiaques cyanogènes

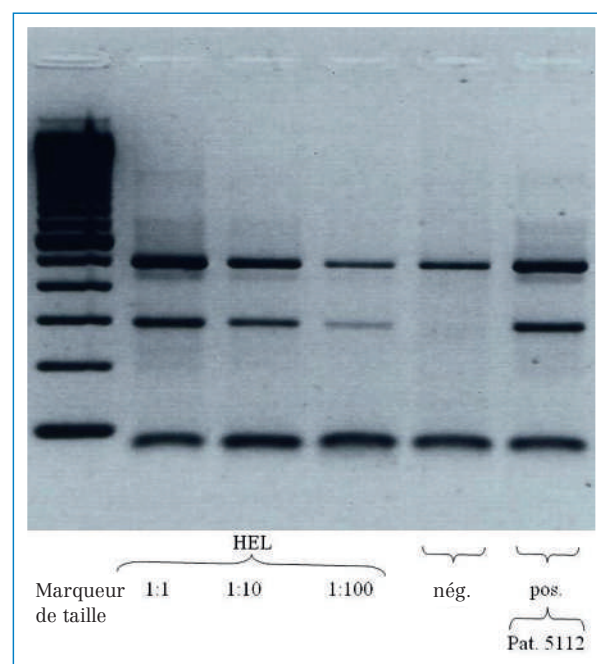
dans la pratique clinique quotidienne (tab. 2 [15]). Une analyse répétée du MPN-SAF TSS est tout à fait faisable et peut fournir des informations précieuses concernant le succès thérapeutique.

## Diagnostic

Une élévation répétée de la concentration d'hémoglobine et/ou de la numération érythrocytaire est le facteur qui amène le plus souvent à suspecter une MV et à initier les examens correspondants. Après une anamnèse et un examen clinique, et en l'absence d'indices univoques évocateurs d'une érythrocytose secondaire, il convient de prescrire une détermination de l'héogramme par analyse microscopique (y compris réticulocytes) et une analyse moléculaire génétique du statut mutationnel de *JAK2-V617F*.

Les critères de la classification 2008 de l'OMS se sont imposés pour le diagnostic de la MV (tab. 3 [8]). Lorsque les deux critères principaux sont remplis, un

critère secondaire doit encore être rempli pour que le diagnostic de MV puisse être posé. Lorsque seul le premier critère principal est rempli, au moins deux critères secondaires sont encore nécessaires à la pose du diagnostic. Les concentrations d'hémoglobine (>185 g/l chez l'homme et >165 g/l chez la femme) requises dans le premier critère sont souvent uniquement atteintes lorsque le tableau clinique complet de la MV est présent. En particulier lors de la phase initiale de la MV, l'élévation de la masse érythrocytaire s'accompagne également d'une expansion du volume plasmatique. De ce fait, la concentration d'hémoglobine n'augmente pas fortement au cours de ces stades précoces de la maladie, ce qui conduit à une dissimulation de la MV. Ainsi, le diagnostic peut également être posé en comparant les concentrations d'hémoglobine avec de précédentes valeurs stables: pour ce faire, les concentrations d'hémoglobines doivent avoir augmenté de plus de 20 g/l par rapport aux anciennes valeurs et s'élever à plus de 170 g/l chez les hommes et à plus de 150 g/l chez les femmes. Lorsque ces valeurs-seuil d'hémoglobine ne sont pas atteintes, la détermination de la masse érythrocytaire (analyse de médecine nucléaire) peut apporter des précisions quant au diagnostic définitif. Lorsque la masse érythrocytaire s'élève à plus de 125% de la valeur de référence, le premier critère principal est rempli. Si cette analyse est prescrite dans ce contexte, il convient au préalable de s'assurer pour des raisons diagnostiques qu'une éventuelle carence en fer, qui est souvent présent lors du diagnostic initial de MV, soit corrigée. Ainsi, il convient d'emblée de prescrire un dosage de la ferritine pour évaluer les réserves en fer. L'analyse de médecine nucléaire est onéreuse sur le plan logistique et seuls quelques centres la pratiquent encore.



**Figure 1**  
Analyse moléculaire génétique qualitative de *JAK2-V617F*. HEL = lignée cellulaire positive pour *JAK2-V617F* avec série de dilution allant jusqu'à 1:100, contrôle négatif et patient positif.

**Tableau 2**

Myeloproliferative Neoplasm Symptom Assessment Form Total Symptom Score (MPN-SAF TSS) (adapté d'après [15]).

Epuisement
Sensation de satiété rapide lors de l'ingestion de nourriture (sensation de réplétion rapide)
Troubles gastriques
Inactivité
Difficultés de concentration par rapport à avant (avant le diagnostic de néoplasme myéloprolifératif)
Transpiration nocturne
Démangeaisons
Douleurs osseuses (diffuses, douleurs non articulaires et non arthritiques)
Fièvre (>37°C)
Perte de poids involontaire au cours des 6 derniers mois

Les patients évaluent leur «épuisement» en attribuant un nombre de points allant de 0 (symptôme absent) à 10 (intensité maximale), qui décrit leur état de fatigue au cours des dernières 24 heures. Les autres symptômes sont évalués de la même manière, en se concentrant sur la dernière semaine. Le score total varie entre 0 et 100.

**Tableau 3**

Critères pour le diagnostic de la maladie de Vaquez d'après la classification 2008 de l'OMS (adapté d'après [8]).

### Critères principaux

1. Concentration d'hémoglobine >185 g/l chez l'homme\* et >165 g/l chez la femme\*, ou masse érythrocytaire augmentée de >25% (mesure par médecine nucléaire)
2. Statut mutationnel positif de *JAK2-V617F* ou mutation de *JAK2* similaire sur le plan fonctionnel (par ex. exon 12)

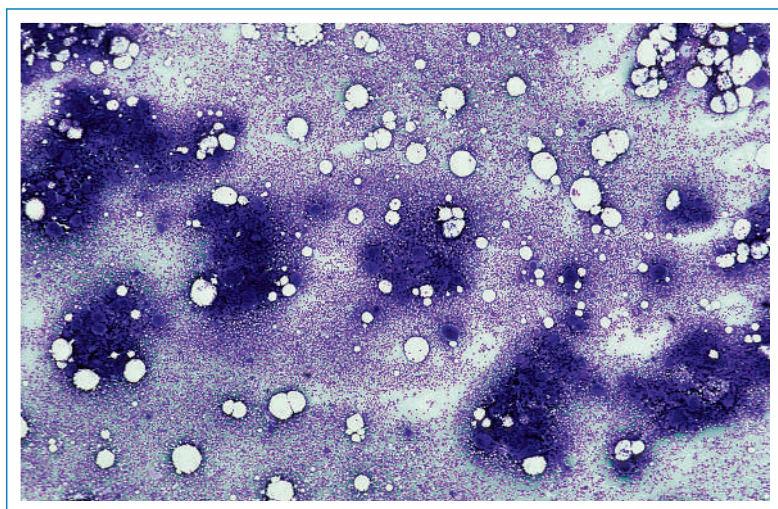
### Critères secondaires

1. Prolifération trilineaire de cellules de la moelle osseuse
2. Faible taux d'érythropoïétine endogène
3. Croissance endogène in vitro de colonies érythroïdes

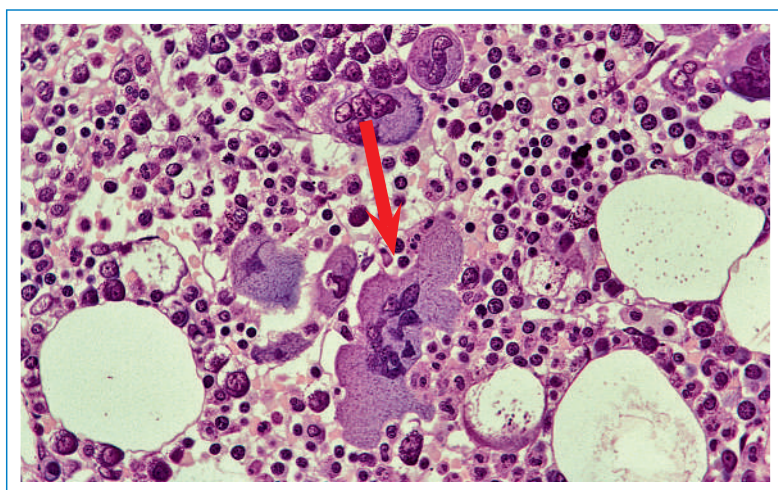
\* En cas d'élévation persistante de la concentration d'hémoglobine de plus de 20 g/l par rapport aux valeurs de base documentées préalablement, le critère principal est considéré comme rempli lorsque la concentration d'hémoglobine est >170 g/l chez l'homme et >150 g/l chez la femme.

Le diagnostic de **maladie de Vaquez** est posé lorsque 1) les deux critères principaux et un critère secondaire sont remplis ou 2) le premier critère principal et deux critères secondaires sont remplis.





**Figure 2**  
Aperçu de l'aspirat de moelle osseuse. On distingue une cellularité élevée en raison d'une prolifération de cellules érythroïdes, myéloïdes et mégacaryoïdes, comme c'est typiquement le cas en cas de maladie de Vaquez.



**Figure 3**  
Biopsie de la moelle osseuse avec hyperlobulation des mégacaryocytes.

#### Tableau 4

Critères pour le diagnostic de la myélofibrose postpolycythémie d'après la classification 2008 de l'OMS (adapté d'après [8]).

##### Critères obligatoires

1. Diagnostic préalable de maladie de Vaquez d'après les critères du tableau 3
2. Fibrose de la moelle osseuse de grade 2–3 (sur une échelle de 0–3) ou de grade 3–4 (sur une échelle de 0–4)

##### Critères additionnels

1. Anémie ou disparition durable de la nécessité de saignées (sans traitement cytoréducteur supplémentaire)
2. Leucoérythroblastose
3. Splénomégalie croissante: splénomégalie palpable avec taille augmentée de plus de 5 cm par rapport à l'état de référence ou nouvelle splénomégalie palpable
4. Survenue de plus d'un symptôme constitutionnel: perte de poids supérieure à 10% en l'espace de 6 mois, transpiration nocturne ou fièvre inexpiquée (>37,5 °C)

Le diagnostic de **myélofibrose postpolycythémie** est posé lorsque les deux critères obligatoires et deux critères additionnels sont remplis.

L'analyse moléculaire génétique de la mutation V617F du gène *JAK2* est devenue un examen de routine et une telle mutation est retrouvée chez plus de 95% des patients atteints de la MV (fig. 1 [6]).

Le dosage de l'érythropoïétine revêt une grande importance dans le diagnostic de la MV. Des valeurs basses d'érythropoïétines (en-dessous des valeurs normales) sont très évocatrices d'une MV. Pour cette raison, il convient d'utiliser des méthodes analytiques fiables et présentant une sensibilité élevée, particulièrement dans les valeurs basses. En cas de faibles valeurs d'érythropoïétine et de statut mutationnel négatif pour *JAK2*-V617F, il faut rechercher des mutations au niveau de l'exon 12 du gène *JAK2*.

Chez les patients présentant un tableau complet de MV d'après les critères 2008 de l'OMS, la valeur des anomalies morphologiques a diminué par rapport à autrefois. Certains centres pratiquent toutefois une ponction de moelle osseuse dans le cadre du diagnostic, d'une part pour établir une valeur de référence initiale servant pour les ponctions médullaires ultérieures et d'autre part pour pouvoir évaluer une éventuelle fibrose médullaire débutante. A côté des altérations de l'héogramme (érythrocytes hypochromes, précurseurs myéloïdes occasionnels, anisocytose thrombocytaire marquée et thrombocytes géants), il y a typiquement une élévation trilineaire de l'hématopoïèse médullaire, s'accompagnant d'une mégacaryopoïèse nettement accrue, avec de très grands mégacaryocytes hyperlobés et regroupés en clusters denses (fig. 2 et 3 [6]).

Chez env. 20% des patients, la biopsie révèle une fibrose réticulinique accrue ainsi que, chez certains patients, une fibrose collagène, ce qui suggère une myélofibrose postpolycythémique débutante. En cas d'augmentation de la fibrose médullaire, une leucoérythroblastose avec un aspect en «gouttes» survient typiquement, ce qui, associé à une cytopénie progressive et à une splénomégalie croissante, constitue une indication pour la réalisation d'un examen médullaire. Les critères diagnostiques de la myélofibrose postpolycythémique d'après la classification 2008 de l'OMS sont présentés dans le tableau 4 [8].

La figure 4 [6] présente un algorithme pour le diagnostic de l'érythrocytose.

## Stratification du risque

La stratification du risque de MV est essentielle pour la planification d'une intervention thérapeutique. Par rapport à la population générale, l'espérance de vie des patients atteints de la MV est réduite [16]. Etant donné que les thromboses constituent les complications les plus fréquentes de la maladie, la stratification des patients s'effectue en fonction du risque de thrombose. En cas d'âge supérieur à 60 ans ou de complication thrombotique révélée à l'anamnèse personnelle, le patient est considéré comme étant à haut risque. A l'inverse, les patients âgés de moins de 60 ans et ne présentant pas de complication thrombotique sont considérés comme étant à faible risque [17]. Les facteurs de risque cardiovasculaire, comme l'hypertension artérielle, l'hypercholestérolémie, le diabète sucré, l'obésité et en particulier

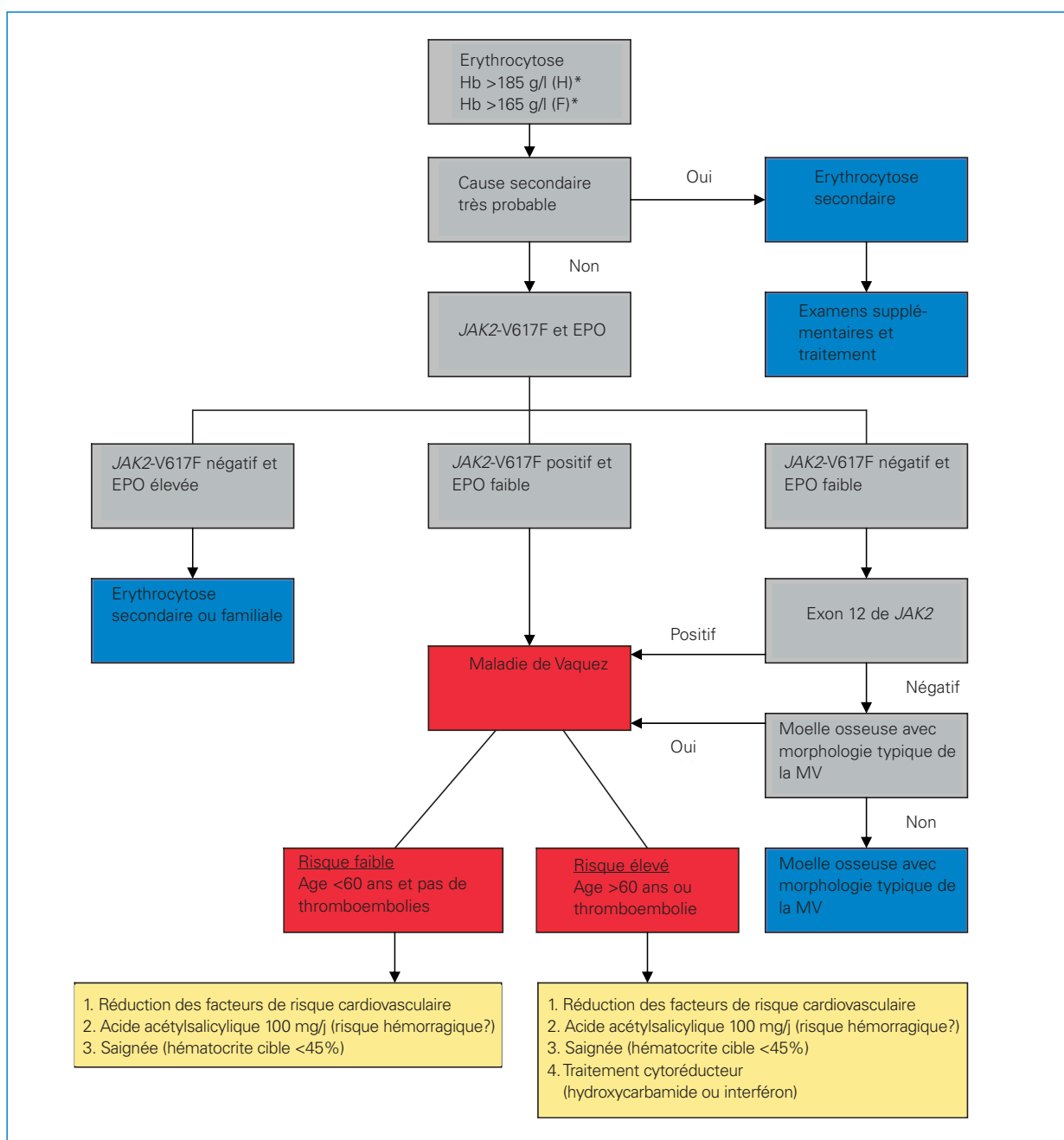


Figure 4

Algorithme pour le diagnostic différentiel d'une érythrocytose et pour le traitement de la maladie de Vaquez.

\* Ou en cas de concentration d'hémoglobine de 170 g/l (homme) ou de 150 g/l (femme), en présence d'une élévation documentée de 20 g/l par rapport aux valeurs précédentes stables.

EPO = érythropoïétine; MV = maladie de Vaquez.

aussi le tabagisme, devraient être pris en compte et, dans la mesure du possible, modifiés. Comme déjà mentionné, des valeurs élevées de thrombocytes ne constituent pas un facteur de risque de thromboses, mais en cas de valeurs  $>1000 \times 10^9/l$ , elles peuvent augmenter le risque hémorragique en présence d'une maladie de Willebrand acquise et ainsi constituer un motif pour initier un traitement. Les patients présentant une concentration leucocytaire  $>15 \times 10^9/l$  présentent un risque significativement accru d'infarctus du myocarde par rapport aux patients ayant une concentration leucocytaire  $<10 \times 10^9/l$  [9]. Par ailleurs, les patients qui présentent

une quantité élevée d'ARN de *JAK2-V617F* ont un risque accru de progression vers une myélofibrose postpolycythémie, mais le risque de thrombose et le risque de progression vers une leucémie myéloïde aiguë ne sont pas augmentés [18].

## Traitement

L'objectif du traitement est de prévenir les thromboses, de retarder la progression de la maladie vers une myélofibrose postpolycythémie ou une leucémie myéloïde

aiguë et de contrôler les symptômes spécifiques de la maladie.

En premier lieu, il convient d'influencer les facteurs de risque cardiovasculaire conformément aux recommandations existantes. Cela vaut tout particulièrement pour le tabagisme, car un risque significativement accru de thromboses artérielles a été documenté chez les patients fumeurs atteints de la MV [19].

En deuxième lieu, l'inhibition de l'agrégation plaquettaire par aspirine joue un rôle majeur dans le traitement. Dans l'étude ECLAP, 518 patients atteints de la MV et ne présentant pas de contre-indication à l'aspirine ont été randomisés pour recevoir soit de l'aspirine (100 mg/jour) soit un placebo [9]. Un bénéfice significatif de l'aspirine a pu être démontré en termes d'infarctus du myocarde non fatal, d'accident vasculaire cérébral non fatal, d'embolie pulmonaire, de thrombose veineuse et de décès cardiovasculaire; l'aspirine était associée à un risque d'hémorragie (toutes hémorragies confondues) non significatif sur le plan statistique. Dans ce contexte, l'administration d'aspirine à la dose de 100 mg/jour est considérée comme le traitement standard chez tous les patients atteints de la MV qui ne présentent pas de contre-indication à cette substance. En cas de taux de thrombocytes  $>1000 \times 10^9/l$  et/ou de signes cliniques hémorragiques, il convient avant l'initiation d'un traitement par aspirine d'exclure une maladie de Willebrand acquise, s'accompagnant d'un risque hémorragique élevé.

En troisième lieu, un traitement par saignées est indiqué pour diminuer l'hématocrite. Dans l'étude CYTO-PV, 365 patients atteints de la MV avec mutation du gène *JAK2*, qui ont été traités par phlébotomie, hydroxycarbamide (Litalir®) ou les deux, ont été randomisés soit dans un bras avec un hématocrite cible  $<45\%$  (bras avec hématocrite faible) soit dans un bras avec un hématocrite cible de 45–50% (bras avec hématocrite élevé) [10]. Un taux significativement plus faible de décès cardiovasculaires et de complications thrombotiques majeures a été constaté dans le bras avec un hématocrite cible  $<45\%$  (bras avec hématocrite faible), de sorte que ce taux constitue aujourd'hui l'objectif thérapeutique en vigueur. Toutefois, on ne sait pas encore à l'heure actuelle quelle est l'influence respective exacte de la plébotomie et de l'hydroxycarbamide (Litalir®) sur l'atteinte de l'hématocrite cible, car l'hématocrite cible a été atteint avec les deux options thérapeutiques. Lors d'une saignée, entre 300 et 450 ml de sang sont prélevés. Une saignée devrait uniquement être réalisée après que toutes les analyses de laboratoire nécessaires au diagnostic de la MV (en particulier l'érythropoïétine) aient été pratiquées, même si les résultats de ces analyses ne sont pas encore disponibles au moment de la phlébotomie. La saignée doit s'accompagner d'une compensation isovolémique chez les patients dont l'anamnèse a révélé des maladies cardiovasculaires pertinentes. Les phlébotomies entraînent volontairement une carence en fer, qui donne lieu à des érythrocytes hypochromes et avec le temps aussi microcytaires, ainsi qu'à une thrombocytose réactive fréquente. Une telle carence martiale ne devrait pas être substituée car cela imposerait une augmentation conséquente de la

fréquence des saignées pour atteindre l'hématocrite cible  $<45\%$ . Par ailleurs, la carence martiale ne justifie généralement pas l'initiation d'un traitement cytoréducteur. En quatrième lieu, un traitement cytoréducteur devrait être instauré chez tous les patients à risque élevé, en cas de splénomégalie symptomatique, en cas de thrombocytose avec tendance hémorragique pertinente sur le plan clinique ou en cas de symptômes associés à la maladie. L'hydroxycarbamide (Litalir®) et l'interféron (interféron pégylé  $\alpha$ -2a [Pegasys®]) sont deux options disponibles en première intention, les deux étant comparables chez les patients de tout âge atteints de la MV d'après les recommandations du «European LeukemiaNet» [17]. Nous avons l'habitude d'utiliser l'hydroxycarbamide préférentiellement chez les patients de plus de 60 ans, car le risque que cette substance favorise une évolution leucémique à plus long terme ne peut être exclu. Initialement, un contrôle clinique et un contrôle de laboratoire doivent être réalisés au moins toutes les 4 semaines. Lorsqu'une dose d'entretien stable est administrée, de tels contrôles doivent être effectués tous les 3 mois. Chez de rares patients, une résistance ou une intolérance à l'hydroxycarbamide peut se développer au cours de la maladie, ce qui est associé à un risque de décès significativement accru [20]. Dans de tels cas, un passage au pipobroman ou au busulfan peut être indiqué chez les patients âgés; chez les patients plus jeunes, l'interféron peut être envisagé.

En cas d'octroi de la garantie de prise en charge des coûts, l'interféron pégylé  $\alpha$ -2a constitue, dans notre pratique, le traitement de première intention chez les patients de moins de 60 ans, car il ne possède pas de potentiel leucémogène. Dans une étude multicentrique de phase 2, une réponse hématologique complète a été obtenue chez 95% des patients atteints de la MV et une réponse moléculaire complète a été obtenue chez près d'un quart des patients [11]. Des taux de réponse similaires ont été constatés dans une autre étude de phase 2, avec un taux de réponse hématologique de 80% et un taux de réponse moléculaire complète de 14% [12]. L'interféron pégylé est bien toléré par la grande majorité des patients, mais il est contre-indiqué en cas de maladies cardiaques sévères préexistantes et en cas de troubles psychiatriques, en particulier de dépression. Toutefois, l'interféron pégylé n'est pas autorisé dans l'indication «maladie de Vaquez» et la prise en charge des coûts de traitement n'est pas systématique. Actuellement, l'interféron pégylé  $\alpha$ -2a et l'hydroxycarbamide sont comparés dans une étude randomisée de phase 3, conduite avec des patients atteints de la MV à haut risque (<http://clinicaltrials.gov>). Les résultats de l'étude fourniront des informations complémentaires essentielles sur la valeur des deux traitements dans cette situation pathologique.

Le ruxolitinib, un inhibiteur oral de JAK1/2 qui est déjà autorisé pour le traitement de la splénomégalie et des symptômes de la myélofibrose, est actuellement comparé, dans une étude randomisée de phase 3, au meilleur traitement disponible chez des patients atteints de la MV et présentant une résistance ou une intolérance à l'hydroxycarbamide (The RESPONSE Trial, <http://clinicaltrials.gov>). Ainsi, de nouvelles options thérapeu-



tiques sont également évaluées dans le domaine de la MV, options qui profiteront peut-être à l'avenir à des groupes de patients devant encore être définis.

Chez les patients jeunes avec une progression vers une myélofibrose postpolycythémie ou une leucémie myéloïde aiguë, l'indication d'une greffe allogénique de cellules souches hématopoïétiques devrait être évaluée.

L'algorithme pour le traitement de la MV est résumé dans la figure 4.

## Perspectives

Les progrès diagnostiques qui ont été accomplis avec la découverte de la mutation V617F au niveau du gène *JAK2* se sont jusqu'à présent uniquement accompagnés de progrès thérapeutiques insuffisants. Il reste à déterminer si les inhibiteurs de JAK sont à même de prévenir les complications thrombotiques et la progression de la maladie vers une myélofibrose postpolycythémie ou une leucémie myéloïde aiguë. Par ailleurs, l'identification des patients à qui ces nouvelles substances profitent le plus constituera un défi.

## Remerciements

Nous remercions chaleureusement le Dr Christoph Merlo, spécialiste FMH en médecine interne, Lucerne, pour la relecture critique du manuscrit et les commentaires constructifs.

## Correspondance:

Dr Axel Rüfer  
Leitender Arzt, Departement Medizin  
Abteilung Hämatologie und Hämatologisches Zentrallabor  
Luzerner Kantonsspital  
CH-6000 Luzern 16  
[axel.ruefer\[at\]luks.ch](mailto:axel.ruefer[at]luks.ch)

## Références recommandées

- Scott LM, Tong W, Levine RL, Scott MA, Beer PA, Stratton MR, et al. JAK2 exon 12 mutations in polycythemia vera and idiopathic erythrocytosis. *N Engl J Med.* 2007;356:459–68.
- Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. (eds.). *WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissues.* Lion: IARC; 2008.
- Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2004;350:114–24.
- Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 2013;368:22–33.
- Quintás-Cardama A, Kantarjian H, Manshouri T, Luthra R, Estrov Z, Pierce S, et al. Pegylated interferon alfa-2a yields high rates of hematologic and molecular response in patients with advanced essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 2009;27:5418–24.
- Passamonti F, Rumi E, Pietra D, Elena C, Boveri E, Arcaini L, et al. A prospective study of 338 patients with polycythemia vera: the impact of JAK2 (V617F) allele burden and leukocytosis on fibrotic or leukemic disease transformation and vascular complications. *Leukemia.* 2010;24:1574–79.
- Landolfi R, Di Gennaro L, Barbui T, De Stefano V, Finazzi G, Marfisi R, et al. Leukocytosis as a major thrombotic risk factor in patients with polycythemia vera. *Blood.* 2007;109:2446–52.

## Références

La liste complète des références numérotées se trouve sous [www.medicalforum.ch](http://www.medicalforum.ch).