

SYNDROME CORONARIEN AIGU LIÉ À UNE MALADIE DE VAQUEZ

HUART J (1*), VISÉE C (2*), COLASSIN A (3), MARÉCHAL P (4), HAFRAOUI K (5), DAVIN L (4)

RÉSUMÉ : Nous présentons le cas clinique d'un patient ayant présenté un infarctus aigu du myocarde avec sus-décalage du segment ST dans un contexte de polycythémie vraie (maladie de Vaquez) diagnostiquée plusieurs années auparavant. Le patient ne présente aucun autre facteur de risque cardio-vasculaire. La fréquence des événements thrombotiques (et plus particulièrement des infarctus du myocarde) chez les patients atteints de polycythémie vraie, les facteurs prédictifs de ces derniers, leur physiopathologie et le traitement à proposer seront discutés.

MOTS-CLÉS : *Polycythémie vraie – Maladie de Vaquez – Infarctus du myocarde – Syndrome myéloprolifératif*

ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION DUE TO POLYCYTHEMIA VERA

SUMMARY : We report the clinical case of a patient presenting with an acute myocardial infarction with ST-segment elevation. The patient is affected by polycythemia vera for many years and doesn't have any other cardiovascular risk factors. The frequency of thrombotic events in polycythemia vera (and more particularly myocardial infarction), their predictive factors, pathophysiology and treatment will be discussed.

KEYWORDS : *Polycythemia vera – Vaquez Disease – Myocardial infarction – Myeloproliferative neoplasm*

INTRODUCTION

La polycythémie vraie (PV) ou maladie de Vaquez fait partie des syndromes myélo-prolifératifs et se caractérise par une majoration de la lignée rouge, principalement. La morbi-mortalité des patients est essentiellement grevée par la survenue d'événements thrombotiques et, dans une moindre mesure, hémorragiques. L'infarctus aigu du myocarde (IM) fait partie de ces complications thrombotiques potentielles bien que les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques restent les plus fréquents. Les facteurs prédictifs de ces événements thrombotiques ainsi que leur physiopathologie doivent encore être précisés malgré les progrès réalisés récemment dans ce domaine (1-3).

CAS CLINIQUE

Un patient de 55 ans est admis aux urgences en raison de la survenue de douleurs thoraciques typiques. L'électrocardiogramme identifie un infarctus antérieur avec sus-décalage du segment ST (STEMI). Il ne présente aucun facteur de risque cardio-vasculaire. Le patient est,

par contre, atteint d'une PV diagnostiquée il y a 10 ans. La mutation JAK2V617F est présente sur le gène JAK2. Il est traité par acide acétylsalicylique (Asaflow®), hydroxyurée (Hydrea®) et des saignées itératives. La biologie d'admission met en évidence une thrombocytose ($536 \cdot 10^3$ plaquettes/mm³). La leucocytose et l'hématocrite sont dans les normes. La coronarographie réalisée en urgence identifie une sténose significative liée à une rupture de plaque au niveau du segment moyen de l'artère interventriculaire antérieure (IVA). Cette lésion bénéficie d'une angioplastie, avec implantation d'un stent médicamenteux. Les autres artères coronaires sont lisses et angiographiquement normales (Figure 1). Le pic de la fraction MB de la créatine kinase s'élève à 42,2 µg/l (valeurs normales < 6.2 µg/l). Le patient bénéficie d'une double

Figure 1. Coronarographie réalisée en urgence chez le patient avec sténose significative de l'artère interventriculaire antérieure dans sa portion moyenne (flèche rouge). Les autres artères coronaires sont angiographiquement normales



(1) Service de Néphrologie, Département de Médecine Interne, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

(2) Service d'Infectiologie, Département de Médecine Interne, Centre Hospitalier Universitaire Ambroise Paré, Mons, Belgique.

(3) Service d'Oncologie, Département de Médecine Interne, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

(4) Service de Cardiologie, Département de Médecine Interne, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

(5) Service d'Hématologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.

*(HJ et VC ont contribué de manière égale à la rédaction de cet article).

anti-agrégation plaquettaire par prasugrel (Efient®) et acide acétylsalicylique (Asaflow®) ainsi que du traitement recommandé après un IM (statine, inhibiteur de l'enzyme de conversion, bêta-bloquant).

DISCUSSION

La PV fait partie des syndromes myéloprolifératifs, au même titre que la thrombocythémie essentielle et la myélofibrose. Les syndromes myéloprolifératifs consistent en la prolifération clonale des cellules souches progénitrices hématopoïétiques myéloïdes qui conservent une capacité de différenciation, à l'inverse des leucémies aiguës. La PV s'exprime, principalement, par un excès de la lignée rouge et de l'hématocrite. Elle peut, parfois, s'accompagner d'un excès des deux autres lignées hématopoïétiques (hyperleucocytose et thrombocytose). Son évolution est lentement progressive. La mutation JAK2V617F sur l'exon 14 du gène JAK2 est la plus fréquemment retrouvée dans la PV, bien que d'autres aient été identifiées (Exon 12, CALR et MPL1 en moindre mesure). Ces mutations ont un intérêt pronostique et sont généralement acquises, les formes familiales étant rares (1, 4).

Les thromboses vasculaires sont la cause la plus fréquente de mortalité et de morbidité chez les patients atteints de PV, mais des complications hémorragiques peuvent également être associées. Les thromboses peuvent être veineuses ou artérielles. Certains auteurs estiment entre 40 et 60 % la probabilité de présenter un événement thrombotique sur une période de 10 ans pour les patients atteints de PV (2). Les événements thrombotiques sont dominés par l'AVC ischémique, suivi de l'IM, puis de l'occlusion artérielle périphérique (3).

Les IM chez les patients atteints de PV ne sont donc pas rares. Rossi et coll. (5) ont suivi 149 patients atteints de PV durant 10 ans et 11,4 % de ces patients ont présenté un IM. Dans 17,6 % des cas, les patients avaient moins de 40 ans lors de l'IM. A noter que chez 70,6 % des patients atteints de PV et ayant présenté un IM, d'autres facteurs de risque cardio-vasculaire étaient présents, contrairement à notre patient. Après leur IM, tous les patients ont été placés sous acide acétylsalicylique (AAS). Seuls 6 sujets ont présenté une nouvelle complication thrombotique sous cet antiagrégant (4 AVC et 2 occlusions d'artères périphériques) (5). L'IM peut également, dans certains cas, révéler la PV (6).

Les facteurs prédictifs des événements thrombotiques identifiés dans la PV sont peu nombreux. Un âge supérieur à 60 ans et des antécédents personnels d'événements thrombotiques sont les deux facteurs prédisposants les plus reconnus. Le nombre de plaquettes et l'hématocrite ne semblent pas être des facteurs prédictifs fiables. Récemment, il a été montré que la charge en leucocytes pouvait être un facteur favorisant des événements thrombotiques (7). Une autre étude réalisée par Malak et coll. (4) a identifié que la présence de la mutation JAK2V617F dans la population était corrélée avec une fréquence accrue d'événements thrombotiques. Durmus et coll. (2) ont identifié que les marqueurs du stress oxydatif étaient significativement plus élevés chez les patients atteints de PV que chez les patients du groupe contrôle; de plus, dans le groupe des patients atteints de PV, les marqueurs de stress oxydatif étaient aussi augmentés chez ceux ayant présenté un événement thrombotique, ce qui en fait également de potentiels facteurs prédictifs.

La physiopathologie des événements thrombotiques chez les patients porteurs de PV n'est pas encore bien comprise à l'heure actuelle. Toutefois, plusieurs éléments semblent impliqués dans la survenue de ces événements dont une augmentation de la viscosité sanguine suite à la majoration de l'hématocrite ainsi qu'une stimulation de l'agrégation des plaquettes et de la thrombogenèse (6).

Une prolifération intimale a également été évoquée. Hermanns et coll. (8) ont rapporté le cas d'un patient atteint de PV présentant une maladie coronarienne sans occlusion thrombotique ni développement d'athérosclérose. Les sténoses des artères coronaires étaient uniquement dues à une prolifération intimale majeure (la média et l'adventice demeuraient inchangées). Ce pattern n'avait jamais été décrit auparavant et peut être considéré comme un mécanisme alternatif d'occlusion vasculaire chez les patients atteints de PV (6, 8).

La charge en leucocytes pourrait également jouer un rôle dans la physiopathologie de la PV et non pas uniquement comme facteur prédictif. En effet, l'activation des polymorphonucléaires dans la PV *in vivo* a montré des signes d'activation de l'endothélium et du système de la coagulation. Une augmentation des agrégats de plaquettes et de leucocytes a également été démontrée chez les patients atteints de PV, ce qui pourrait favoriser des phénomènes préthrombotiques (7).

Le stress oxydatif a également été récemment évoqué dans la physiopathologie de la

PV par Durmus et coll. (2). Une association a été prouvée entre le stress oxydatif et les taux sanguins d'homocystéine. Après traitement de la PV par saignées et AAS, on note une diminution des marqueurs du stress oxydatif (2).

Le traitement de la PV comprend, essentiellement, l'instauration d'AAS chez tous les patients, quel que soit leur risque cardio-vasculaire global. Des saignées régulières afin de maintenir l'hématocrite sous 45 % sont également recommandées (42 % chez la femme selon certains auteurs). L'ajout d'un traitement cytoréducteur se discute en présence de facteurs prédictifs d'événements thrombotiques. L'hydroxyurée est recommandé en première intention. Malheureusement, un quart des patients y devient résistant avec le temps. D'autres thérapeutiques peuvent alors être discutées dont essentiellement le ruxolitinib (inhibiteur de JAK2). L'interféron alpha, l'interféron alpha pégylé (mieux toléré) ou encore le busulfan ont également été testés dans la PV, mais ces traitements ne sont pas actuellement validés par la FDA (Food and Drug Administration) (1, 9). Notre patient ayant présenté son IM malgré une thérapeutique optimale par saignées itératives, AAS et hydroxyurée, une résistance à l'hydroxyurée devra être recherchée et la mise sous ruxolitinib devra être discutée.

Concernant l'IM, le traitement n'est pas différent chez les patients atteints de PV. Notre patient présentant un STEMI, une recanalisation avec angioplastie fut réalisée en urgence (10). A noter que le risque de thrombose intra-stent est plus élevé chez un patient atteint de PV, d'où l'intérêt d'une adhésion optimale au traitement à la fois de l'IM et de la PV (6).

CONCLUSION

Il ne fait donc aucun doute que l'IM représente un pourcentage considérable de morbi-mortalité chez les patients atteints de PV bien que cette complication reste rare. La PV peut donc être considérée comme un facteur de risque cardio-vasculaire, ce qui rend indispensable un diagnostic précoce afin de pouvoir instaurer le traitement, le plus tôt possible, de manière préventive. Dans certains cas, l'IM peut révéler la PV. Il faut essentiellement suspecter une PV devant un jeune patient présentant un IM sans autre facteur de risque cardio-vasculaire associé (6). Les facteurs prédictifs de la survenue d'événements thrombotiques dans la PV restent peu nombreux et peu discriminants, même si certaines études ont permis de mettre

en évidence de nouvelles pistes en cours d'évaluation. La physiopathologie reste également encore mal comprise bien que de nouveaux éléments soient en cours d'investigation (2, 4, 6, 7). Le traitement consiste en l'association d'AAS, de saignées régulières (hématocrite < 45 %) et l'ajout d'un traitement cytoréducteur le cas échéant. Le ruxolitinib est une bonne alternative aux hydroxyurées en cas de développement d'une résistance à ce traitement.

BIBLIOGRAPHIE

1. Passamonti F.— How I treat polycythemia vera. *Blood*, 2012, **120**, 275-284.
2. Durmus A, Mentese A, Yilmaz M, et al.— The thrombotic events in polycythemia vera patients may be related to increased oxidative stress. *Med Princ Pract*, 2014, **23**, 253-258.
3. Elliott MA, Tefferi A.— Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol*, 2005, **128**, 275-290.
4. Malak S, Labopin M, Saint-Martin C, et al.— Long term follow up of 93 families with myeloproliferative neoplasms : life expectancy and implications of JAK2V617F in the occurrence of complications. *Blood Cells Mol Dis*, 2012, **49**, 170-176.
5. Rossi C, Randi ML, Zerbinati P, et al.— Acute coronary disease in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *J Intern Med*, 1998, **244**, 49-53.
6. Bahbahani H, Aljenaee K, Bella A.— Polycythemia vera presenting as acute myocardial infarction : an unusual presentation. *J Saudi Heart Assoc*, 2015, **27**, 57-60.
7. Lim Y, Lee J-O, Kim SH, et al.— Prediction of thrombotic and hemorrhagic events during polycythemia vera or essential thrombocythemia based on leukocyte burden. *Thromb Res*, 2015, **135**, 846-851.
8. Hermanns B, Handt S, Kindler J, et al.— Coronary vasculopathy in polycythemia vera. *Pathol Oncol Res*, 1998, **4**, 37-39.
9. Gerds AT, Dao K-H.— Polycythemia vera management and challenges in the community health setting. *Oncology*, 2017, **92**, 179-189.
10. Steg PG, James SK, Atar D, et al.— ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2012, **33**, 2569-2619.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Laurent Davin, Service de Cardiologie, CHU de Liège, Site Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.

Email : Ldavin@chuliege.be