



Université Lille 2
Droit et Santé

UNIVERSITE DU DROIT ET DE LA SANTE - LILLE 2
FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG

Année 2012

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT
DE DOCTEUR EN MEDECINE

Découverte d'une polyglobulie en médecine de ville

A propos d'une observation.

Présentée et soutenue publiquement le 12 septembre 2012

Par *Elom Attipou*

Jury

Président : Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA

Assesseurs : Monsieur le Professeur Jean-Pierre JOUET

Madame le Docteur Marie-Pierre NOEL

Monsieur le Docteur Nassir MESSAADI

Directeur de Thèse : Monsieur le Professeur Jean-Pierre JOUET

SOMMAIRE

	<i>Pages</i>
I.INTRODUCTION	1 et 2
II. CAS CLINIQUE	3 à 8
<u>Quelles sont les anomalies observées ?</u>	5
<u>Quelles questions doit-on se poser ?</u>	5 à 8
1. <i>A propos de l'inflation de la lignée érythrocytaire</i>	5 à 8
2. <i>A propos de la microcytose et de la baisse de la ferritine</i>	8
3. <i>Conduite à tenir</i>	8
III. EN MILIEU HOSPITALIER	9 à 13
1. <i>Traitement d'urgence mis en route devant le risque thrombotique</i>	9 et 10
2. <i>Recherche étiologique</i>	11
3. <i>Problème de la carence martiale (ferritine basse et microcytose)</i>	12 et 13
4. <i>Traitement myélofreinateur</i>	13
IV. EVOLUTION	14 et 15
V.DISCUSSION	16 à 40
1. LES POLYGLOBULIES	16 à 34
1.1. <u>Définition</u>	16
1.2. <u>Diagnostics différentiels</u>	16 à 18
1.2.2 <i>Thalassémie hétérozygote</i>	16 et 17
1.2.3 <i>Hémoconcentration</i>	17
1.2.4 <i>Syndrome de Gaisböck</i>	18
1.3. <u>Etiologies</u>	18 à 34
1.3.1 Maladie de Vaquez	18 à 31
1.3.1.1 <i>Histoire</i>	18
1.3.1.2 <i>Définition</i>	19
1.3.1.3 <i>Cytogénétique</i>	19 et 20

1.3.1.4	Symptômes et signes	20 et 21
1.3.1.5	Outils diagnostiques.....	21 et 22
1.3.1.6	Traitement.....	23 à 29
1.3.1.7	Evolution de la maladie	29 à 31
	➤ <u>Complications liées au traitement</u>	29 et 30
	➤ <u>Evolution naturelle</u>	30 et 31
1.3.2	Polyglobulies secondaires	31 à 34
1.3.2.1	Sécrétion appropriée d'EPO (liée à une hypoxie tissulaire)	31 à 34
1.3.2.2	Sécrétion inappropriée d'EPO.....	34
1.3.2.3	Apport exogène.....	34
2.	DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE POLYGLOBULIE	35 à 38
2.1.	<u>Avant la découverte de la mutation JAK 2</u>	35 à 37
2.2.	<u>Aujourd'hui, avec l'avènement de la mutation JAK2</u>	37 et 38
3.	POLYGLOBULIE ET CARENCE EN FER.....	39 et 40
3.1.	<u>A propos de la carence en fer (nous n'aborderons pas la carence secondaire aux saignées)</u>	39
3.2.	<u>Traitement</u>	40
VI.	CONCLUSION	41
VII.	BIBLIOGRAPHIE.....	42 à 50

GLOSSAIRE

- **BPCO** : bronchopneumopathie chronique obstructive
- **CaO₂** : contenu artériel en oxygène
- **CHRU** : Centre Hospitalier Régional Universitaire
- **ECLAP** : European Collaboration on Low-dose Aspirin in Polycythemia Vera
- **ECOG** : Eastern Cooperative Oncology Group
- **GB** : globules blancs
- **Hb** : hémoglobine
- **HbCO** : carboxyhémoglobine
- **Hte** : hématocrite
- **HU** : hydroxyurée
- **IFN** : interféron α
- **OMS** : Organisation mondiale de la santé
- **PG** : polyglobulie
- **PNN** : polynucléaires neutrophiles
- **PV** : polyglobulie de Vaquez
- **PVSG** : Polycythemia Vera Study Group
- **SaO₂** : saturation en oxygène

I. INTRODUCTION

Les polyglobulies, au niveau étiologique, sont classées en polyglobulies primitives et secondaires.

La polyglobulie primitive ou maladie de Vaquez, est la mutation d'une cellule souche hématopoïétique multipotente qui aboutit à une prolifération clonale prédominant sur la lignée érythroblastique. Cette dernière appartient à la famille des syndromes myéloprolifératifs au même titre que la leucémie myéloïde chronique, la splénomégalie myéloïde chronique et la thrombocytémie essentielle.

La maladie de Vaquez est plus fréquente chez les patients de sexe masculin, l'âge moyen du diagnostic est de 60 ans.

Les polyglobulies secondaires sont, en revanche, la conséquence de modifications de l'environnement des cellules hématopoïétiques, avant tout augmentation d'un facteur de croissance extrinsèque aux progéniteurs érythrocytaires. L'exemple le plus classique est l'élévation du taux d'EPO. L'augmentation de la stimulation de l'érythropoïèse par l'EPO est le plus souvent la conséquence d'une affection acquise.

Dans un tiers des cas, le diagnostic est évoqué de façon fortuite devant un bilan biologique systématique prescrit pour une cause sans rapport avec la polyglobulie.

La bonne tolérance habituelle de la polyglobulie explique le retard au diagnostic atteignant souvent des mois, voire des années. Il est habituel de retrouver, sur des numérations anciennes, des taux d'hémoglobine, d'hématocrite anormalement

élevés et une thrombocytose, qui n'ont pas attiré l'attention du médecin dans la mesure où le malade ne se plaignait de rien.

Dans un autre tiers, la polyglobulie est suspectée ou évoquée en consultation devant des signes d'appel traduisant l'inflation volémique et l'hyperviscosité comme : l'érythrose de la peau et des muqueuses, le prurit à l'eau, l'asthénie, les céphalées, acouphènes, vertiges, paresthésies.

Enfin, malheureusement, dans un tiers des cas, le diagnostic n'est fait qu'à l'occasion d'une complication : hémiplégie, infarctus du myocarde, artérite des membres inférieurs, phlébite, hémorragie per- ou postopératoire.

Le médecin généraliste (ou de ville) de par son rôle de médecin de premier abord tient une place assez importante dans le diagnostic, et la conduite à tenir devant une polyglobulie.

Ainsi à partir d'une observation rencontrée dans le service des maladies du sang du CHRU de Lille, nous allons essayer de définir, mettre en place un algorithme décisionnel du médecin de ville qui se retrouverait confronté à une polyglobulie.

II. CAS CLINIQUE

Mme D.D. française, d'origine caucasienne âgée de 61 ans consulte début décembre 2011 son médecin traitant pour asthénie après un épisode de gastralgies avec nausées et vomissements.

Dans ses antécédents, on retrouve :

- Hépatite à l'âge de 10 ans
 - Paraphlébite
 - Ménopause
 - Antécédent familial de lymphome chez la mère dont elle décède
-
- Pas d'allergie connue
 - Pas de traitement à domicile
 - Mode de vie : célibataire, employée de banque. Patiente non fumeuse.
 - Signes généraux :
 - Poids : 65 kg. Taille : 171 cm. IMC = 22.
 - Indice d'activité chiffré à 0 selon l'ECOG.
 - On note un amaigrissement de 2 kg en un mois.
 - Signes fonctionnels : céphalées, pas de prurit à la balnéation, pas de saignement extériorisé.
 - Signes physiques :
 - A l'inspection : érythrose faciale et des extrémités.
 - L'auscultation cardio-pulmonaire est sans particularité.

- L'abdomen est souple et indolore. Absence de splénomégalie et hépatomégalie.

Le bilan biologique effectué montre :

HEMATOLOGIE :

ETUDE DE LA LIGNEE ERYTHROCYTAIRE		
Hématies	8,330 M/mm ³	(3,800 – 5,400)
Hémoglobine	19,2 g/dL	(12,5 – 15,5)
Hématocrite	60,3 %	(37,0 – 47,0)
VGM :	72,4 μ ³	(82,0 – 98,0)
CCMH :	31,8 %	(32,0 – 36,0)
TCMH :	23,0 pg	(>27,0)
ETUDE DE LA LIGNEE LEUCOCYTAIRE		
Leucocytes	14360 /mm ³	(4000 – 10000)
Poly. Neutrophiles	77,8 % soit 11170/mm ³	(1800 – 7500)
Poly. Eosinophiles	3,2 % soit 460 /mm ³	(100 – 400)
Poly. Basophiles	1,3 % soit 190 /mm ³	(<200)
Lymphocytes	13,5 % soit 1940 /mm ³	(1000 – 4500)
Monocytes	4,2 % soit 600 /mm ³	(200 – 1000)
ETUDE DE LA LIGNEE PLAQUETTAIRE		
Plaquettes	628 M/mm ³	(150 – 400)
Volume plaquettaire moyen	10,4 μ ³	(8,0 – 13,0)

BIOCHIMIE SANGUINE

Glycémie à jeun	0,86 g/L	(0,74 – 1,06)
Créatinine	7,0 mg/L	(5,1– 9,5)
	61,9 μmol/L	(45,1 – 84,1)
Clairance de la créatinine	90,87 ml/min/1,73	(>60)

Potassium	4,2 mmol/L	(3,4 – 5,0)
Calcium	104,0 mg/L	(88,0 – 106,0)
Ferritine	10 ng/mL	(11 – 306)
Gamma G.T.	18 U/L	(<38)
C.R.P.	5 mg/L	(<5)

Quelles sont les anomalies observées ?

- Constantes érythrocytaires (Hb, Hte) élevées
- VGM bas : microcytose
- TCMH bas : hypochromie
- Polynucléose neutrophile
- Thrombocytose
- Ferritine effondrée

Quelles questions doit-on se poser ?

1. A propos de l'inflation de la lignée érythrocytaire

- S'agit-il d'une PG vraie ?

Une PG vraie se définit par l'augmentation du volume globulaire total et non sur les données de l'hémogramme.

Le volume globulaire total se détermine par mesure isotopique (marquage au chrome 51 des globules rouges).

Toutefois dans ce particulier, l'hémogramme permet d'évoquer la PG vraie. Les constantes érythrocytaires sont très élevées : l'Hte est à 60,3 % (supérieure à la valeur seuil chez la femme qui est de 47 %) ; l'Hb est à 19,2 g/dL et les hématies

sont à 8,330 M/mm³. D'ailleurs il n'est pas paru justifié dans ce cas de réaliser un volume globulaire total lors de la consultation hospitalière.

- Il n'y a pas d'argument pour une pseudopolyglobulie ou fausse PG ?
- ✓ L'origine ethnique de la patiente ne nous oriente pas vers une thalassémie hétérozygote (trait thalassémique) puisque cette dernière n'est pas originaire du bassin méditerranéen, d'Afrique, d'Inde ni d'Asie du Sud-Est. Il pouvait néanmoins s'agir d'une thalassémie « autochtone ».

De plus, les patients atteints de thalassémie n'ont pas d'Hte, ni de taux d'Hb élevés.

L'Hte, dans les syndromes thalassémiques, est normale ou abaissée et la microcytose est souvent importante. Seul le nombre d'hématies est élevé (pseudopolyglobulie).

- ✓ Le contexte clinique n'est pas en faveur d'une hémococoncentration qui serait particulièrement importante.

Les PG par hémococoncentration sont en général modérées et dans un contexte particulier (diarrhées, vomissements, hypovolémie, état fébrile, prise de diurétiques).

- ✓ La morphologie de la patiente ne nous oriente pas vers un syndrome de Gaisböck.

Il s'agit donc à priori d'une PG vraie.

- Les différentes étiologies de PG vraie

- ✓ Y'a-t-il des arguments pour une PG secondaire ?

- Pas d'altération de l'état général.
- La patiente est non fumeuse.
- Pas d'antécédent d'insuffisance respiratoire chronique.
- Pas d'argument pour un syndrome d'apnée du sommeil.
- Pas d'hépatomégalie ni de contact lombaire. Nous n'avons donc pas d'éléments cliniques pouvant faire suspecter une néoplasie hépatique, rénale ou une polykystose rénale.
- Pas de tableau clinique d'hypercorticisme.

- ✓ *On s'oriente donc cliniquement plutôt vers un syndrome myéloprolifératif*

Les arguments sont :

- Absence d'élément, (au vue des données dont nous disposons) en faveur d'une PG secondaire.
- L'âge est compatible avec un syndrome myéloprolifératif.
- *Clinique* : l'absence de la splénomégalie n'est pas un argument contre la PG primitive.
- *Hémogramme* : l'hyperleucocytose avec polynucléose neutrophile et thrombocytose.

Il s'agit donc probablement d'un syndrome myéloprolifératif, mais lequel ?

La polynucléose neutrophile sans myélémie ne nous oriente pas vers une leucémie myéloïde chronique.

La splénomégalie myéloïde chronique n'est pas retenue car nous n'avons pas cliniquement de splénomégalie, ni de myélémie à l'hémogramme.

Il ne s'agit pas non plus d'une thrombocytémie essentielle car la thrombocytose reste modérée avec PG importante.

Il ne nous reste donc que la PV.

2. A propos de la microcytose et de la baisse de la ferritine

L'effondrement de la ferritine associé à une microcytose traduit obligatoirement une carence martiale, devant laquelle un bilan étiologique s'impose.

3. Conduite à tenir

Devant ce tableau, il convient d'adresser en urgence le patient dans un service d'hématologie à cause du risque thrombotique et non pas pour le diagnostic étiologique.

En effet, des saignées s'imposent devant ce fort taux d'Hb et cette élévation de l'Hte.

Il convient également de se préoccuper de la carence en fer qui paraît inappropriée dans ce contexte.

III. EN MILIEU HOSPITALIER

En raison des données de l'hémogramme, rendant très peu vraisemblable le diagnostic de fausse PG, il n'a pas été réalisé d'étude isotopique des volumes sanguins.

1. Traitement d'urgence mis en route devant le risque thrombotique

La patiente a eu 4 saignées consécutives à une semaine d'intervalle, sans complications.

Après 4 séries de saignées, l'hémogramme montrait :

HEMATOLOGIE

ETUDE DE LA LIGNEE ERYTHROCYTAIRE		
Hématies	5,680 M/mm ³	(3,800 – 5,400)
Hémoglobine	15,8 g/dL	(12,5 – 15,5)
Hématocrite	46 %	(37,0 – 47,0)
VGM :	74,3 μ ³	(82,0 – 98,0)
CCMH :	31,5 %	(32,0 – 36,0)
TCMH :	23,4 pg	(>27,0)
ETUDE DE LA LIGNEE LEUCOCYTAIRE		
Leucocytes	6940 /mm ³	(4000 – 10000)
Poly. Neutrophiles	71,1% soit 4940/mm ³	(1800 – 7500)
Poly. Eosinophiles	4,2 % soit 290 /mm ³	(100 – 400)
Poly. Basophiles	1,6 % soit 110 /mm ³	(<200)
Lymphocytes	20,5 % soit 1420 /mm ³	(1000 – 4500)
Monocytes	2,6 % soit 180 /mm ³	(200 – 1000)

ETUDE DE LA LIGNEE PLAQUETTAIRE		
Plaquettes	465 M/mm ³	(150 – 400)
Volume Plaquettaire Moyen	10,3 μ ³	(8,0 – 13,0)

BIOCHIMIE SANGUINE

Urée	0,26 g/L	(0,17 – 0,43)
	4,33 mmol/L	(2,83 – 7,16)
Créatinine	6,3 mg/L	(5,1 – 9,5)
	55,7 μmol/L	(45,1 – 84,1)
Clairance de la créatinine	102,27 ml/min/	(>60,00)
Sodium	144 mmol/L	(136-146)
Potassium	4,4 mmol/L	(3,4 – 5,0)
Chlore	106 mmol/L	(101 – 109)
Transaminases TGO (ASAT)	26 U/L	(<35)
Transaminases TGP (ALAT)	28 U/L	(<35)
Gamma G.T.	14 U/L	(<38)
Bilirubine totale	13,9 mg/L	(3,0 – 12,0)
	23,8 μmol/L	(5,1 – 20,5)
Bilirubine conjuguée (directe)	2,1 mg/L	(<2,0)
	3,6 μmol/L	(<3,4)
Bilirubine libre (indirecte)	11,8 mg/L	
	20,2 μmol/L	
Phosphatase alcaline	106 U/L	(30 – 120)

Les saignées ont donc été efficaces puisqu'on note une normalisation de l'Hte, aucun accident thrombo-embolique n'a été noté. La microcytose persiste.

L'amélioration des lignées granulocytaires et plaquettaires s'expliquent par la mise en œuvre concomitante du traitement myélofreinateur (cf infra).

2. Recherche étiologique

- L'échographie abdominale s'est avérée normale. Le foie est de taille et de structure normales. Aspect également normal de la vésicule biliaire et du cholédoque. Le pancréas et les reins sont normaux. La rate est modérément hypertrophiée.
- La radiographie du thorax montre : une absence de lésion pleuro-parenchymateuse d'allure évolutive, un aspect normal de la silhouette cardio-médiastinale.
- La détermination de la SaO₂ capillaire ainsi que le gaz du sang montrent des valeurs normales.
- La recherche de la mutation V617F du gène JAK2 est positive.
- La recherche de transcrite BCR-Abelson correspondant au chromosome Philadelphia est négative. Cette recherche a été faite de principe en raison de la polynucléose neutrophile et de la thrombocytose.
- Aucune étiologie secondaire n'est retenue.

La présence isolée de la mutation du gène JAK2 nous a permis de poser le diagnostic de PV.

3. Problème de la carence martiale (ferritine basse et microcytose)

Il n'est pas rare d'observer une microcytose modérée et une carence fonctionnelle dans la PV.

L'attention dans ce cas particulier a été motivée par l'importance de la microcytose et la profondeur de la carence. Dès lors, une recherche s'avère nécessaire pour déterminer la cause d'une carence non liée à la PV (saignements occultes).

Le bilan martial montre:

Fer sérique	21 µg/dL	(33 – 193)
	3,8 µmol/l	(9 – 30)
Transferrine	3,3 g/l	(2,0 – 3,6)
Capacité totale de fixation	460 µg/dl	(250 – 350)
Coef sat. sidérophiline	5 %	(30 – 40)

Lors de l'interrogatoire, il n'avait pas été constaté de saignements extériorisés, ni de prise de traitement anticoagulant. L'alimentation est correcte.

Une fibroscopie oeso-gastro-duodénale a donc été effectuée. Elle a permis de constater l'intégrité de l'œsophage, de l'estomac et du duodénum. Il n'y a pas d'hernie hiatale. Le cardia est en place. Il n'y a pas de varices œsophagiennes. Il n'y a aucune anomalie des muqueuses tant au niveau de l'estomac, du bulbe ou du deuxième duodénum.

L'origine de cette carence martiale n'étant pas œsophagienne ou gastrique, une coloscopie fût réalisée.

Cet examen pratiqué sous anesthésie générale montrait un côlon tout à fait normal dans sa totalité. Pas de lésion muqueuse, pas de diverticulose, pas de polype, pas de lésions susceptibles de provoquer un phénomène hémorragique.

La patiente a également été vue sur le plan gynécologique, et il n'y a pas d'anomalie.

Le diagnostic de carence « fonctionnelle » a été finalement retenu devant la négativité des examens à but étiologique. Aucune supplémentation en fer n'a été donnée.

4. Traitement myélofreinateur

Après 3 séances de déplétions sanguines, la patiente est mise sous traitement myélofreinateur d'induction par Hydréa, 3 comprimés par jour.

IV. EVOLUTION

Les bilans biologiques à 3 et 4 mois du début du traitement par Hydréa montrent respectivement :

HEMATOLOGIE :

ETUDE DE LA LIGNEE ERYTHROCYTAIRE				
	A 3 MOIS		A 4 MOIS	
Hématies	4320 M/mm ³		4170 M/mm ³	
Hémoglobine	13,7 g/dL		13 ,9 g/dL	
Hématocrite	40,7 %		41,7 %	
VGM :	94,2 μ ³		100,0 μ ³	
CCMH :	33,7 %		33,3 %	
TCMH :	31,7 pg		33,3 pg	
ETUDE DE LA LIGNEE LEUCOCYTAIRE				
Leucocytes	7710/mm ³		8670 /mm ³	
Poly. Neutrophiles	75,6% soit	5830/mm ³	76,1% soit	6590/mm ³
Poly. Eosinophiles	1,9 % soit	150 /mm ³	2,5 % soit	220 /mm ³
Poly. Basophiles	1,3 % soit	100 /mm ³	1,0 % soit	90 /mm ³
Lymphocytes	16,1 % soit	1240 /mm ³	17,1 % soit	1480 /mm ³
Monocytes	5,1 % soit	390 /mm ³	5,1 % soit	290 /mm ³
ETUDE DE LA LIGNEE PLAQUETTAIRE				
Plaquettes	442 M/mm ³		365 M/mm ³	
Volume Plaquettaire Moyen	10,7 μ ³		10,6 μ ³	

On constate sur ces 2 bilans biologiques une normalisation de l'Hte, une baisse de l'Hb associée à une correction spectaculaire de la microcytose sous Hydréa seul sans traitement martial, confirmant ainsi le diagnostic de carence liée à la PG.

Par ailleurs, dans les semaines qui ont suivi le début du traitement par Hydréa, on note l'apparition de lésions cutanées au niveau des membres inférieurs et du visage.

Comme on ne peut exclure le rôle de l'Hydréa dans la survenue de ces lésions, ce dernier est arrêté puis remplacé par le Vercyte fin février 2012.

La patiente sera revue assez régulièrement en consultation avec des bilans biologiques satisfaisants.

Les lésions cutanées se sont amendées sous Vercyte, mais la patiente a présenté par la suite une aplasie (Hb = 10,4 g/dL ; GB = 2400 dont 570 PNN ; Plaquettes = 33000) en mai 2012 imposant l'arrêt du traitement. Il n'y avait aucune symptomatologie anémique, infectieuse, ni hémorragique.

Fin juillet, la patiente a commencé à sortir d'aplasie, avec un taux d'Hb à 11,3 ; GB à 4100 (dont 1600 PNN) et plaquettes à 102000.

V. DISCUSSION

1. LES POLYGLOBULIES

1.1. Définition

L'augmentation à la numération formule sanguine, de l'Hte ou du taux d'Hb (1) ne peut que faire suspecter une PG.

On évoquera une PG et on envisagera une mesure de la masse globulaire par mesure isotopique au chrome 51 si l'Hte est supérieure à 54 % chez l'homme et 47 % chez la femme (2).

On parle de PG vraie si le volume globulaire total isotopique mesuré est supérieur à 125 % de la valeur théorique normale ou supérieur à 36 ml/kg chez l'homme et 32 ml/kg chez la femme (3).

1.2. Diagnostics différentiels

Les PG doivent être distinguées des fausses PG dans lesquelles la masse globulaire totale est normale mais où l'on trouve également une augmentation du nombre de globules rouges ; soit par hémococoncentration, soit par microcytose (4).

1.2.1. Thalassémie hétérozygote

Les thalassémies sont des anémies hémolytiques héréditaires dues à la diminution ou à l'absence de synthèse d'une des chaînes protéiques de l'hémoglobine. Ce sont les maladies monogéniques les plus répandues dans le monde. Elles se transmettent sur un mode autosomique et récessif. Bien qu'elles

touchent essentiellement les populations du bassin méditerranéen, d'Afrique, d'Inde et d'Asie du Sud-est, leur distribution tend à devenir mondiale du fait des mouvements de population (5).

Si les α -thalassémies sont les plus répandues, les β -thalassémies homozygotes (maladies de Cooley) sont responsables des tableaux cliniques les plus sévères. Le diagnostic biologique des malades et des porteurs est réalisé par un hémogramme et une étude électrophorétique des différentes fractions de l'Hb.

Les thalassémies hétérozygotes se manifestent habituellement par une polycythémie très microcytaire et hypochrome sans anémie notable. L'origine ethnique et l'absence de carence martiale ou de syndrome inflammatoire permettent d'évoquer facilement le diagnostic. L'étude de l'Hb peut révéler une augmentation de l'HbA₂ qui est alors supérieure à 3,5 % mais elle est parfois normale dans les α thalassémies hétérozygotes.

1.2.2. Hémococoncentration

Les hémococoncentrations dues à une perte importante de liquide ou à une diminution des entrées se rencontrent dans les états de choc, chez les grands brûlés, dans les états fébriles, l'acidose diabétique, la diarrhée, les vomissements, les syndromes occlusifs, les traitements diurétiques. Le contexte clinique est souvent évocateur.

L'hémococoncentration liée au respect strict d'une mise à jeun avant un bilan sanguin peut être à l'origine d'une élévation modeste des constantes érythrocytaires. Il est d'ailleurs recommandé de ne pas faire réaliser les hémogrammes à jeun.

1.2.3. Syndrome de Gaisböck

Il a été noté que les gens pléthoriques pouvaient avoir une augmentation de la quantité de globules dans le sang (4). Mais toutes les personnes pléthoriques n'ont pas des concentrations élevées d'Hb.

Le stress semble jouer un rôle dans l'augmentation de l'Hb. Cette augmentation disparaît avec un régime mais nécessite un suivi régulier.

1.3. Etiologies

1.3.1. **Maladie de Vaquez**

1.3.1.1. Histoire

La PG vraie a été décrite initialement en 1892 par Louis Henri Vaquez, un médecin français, qui fait état d'une maladie caractérisée par une cyanose, des étourdissements, une splénomégalie, une hépatomégalie et une PG (6).

Les travaux de Dameshek et de la PVSG établissent respectivement la première classification des syndromes myéloprolifératifs et les premiers critères diagnostiques de la PG vraie (6,7).

En 2001, l'OMS a proposé un nouvel ensemble de critères diagnostiques, pour la PG, qui intègrent les caractéristiques pathologiques et génétiques de la maladie (8).

1.3.1.2. Définition

La PV est une affection clonale acquise, d'étiologie inconnue, de la cellule souche hématopoïétique caractérisée par une production excessive de précurseurs érythroblastiques associée parfois à une hyperleucocytose et une thrombocytose (7, 9).

Elle partage plusieurs similitudes avec d'autres maladies caractérisées par une prolifération clonale de cellules myéloïdes. Ces maladies sont classiquement identifiées sous l'appellation de syndromes myéloprolifératifs (6).

L'âge médian des patients diagnostiqués avec une PV est de 60 ans, même si elle peut survenir chez des personnes de tout âge avec une légère prédominance chez les hommes (7, 10).

L'incidence est de 2,3 cas sur 100.000 personnes par an. Par conséquent, un médecin de famille peut s'attendre à faire un diagnostic de PV une fois ou deux au cours de sa carrière (10).

1.3.1.3. Cytogénétique

Un nombre récurrent de récurrences d'anomalies chromosomiques ont été documentées dans les PV. Mais contrairement à la leucémie myéloïde chronique, il n'y a pas d'anomalie pathognomonique (11).

Les aberrations génétiques les plus fréquentes sont la délétion ou la translocation du chromosome 20, la trisomie 8, et la trisomie 9.

Les anomalies de 13q, 5q, 7q, 1q, 5, et 7 sont moins fréquentes (12).

La délétion interstitielle 20q est retrouvée dans le diagnostic de nombreuses pathologies oncohématologiques particulièrement celles affectant la lignée myéloïde : les syndromes myélodysplasiques, les leucémies aigües non lymphoblastiques, PV et métaplasie myéloïde, et n'est pas spécifiquement liée à l'une de ces pathologies (9).

Aucune de ces anomalies ne sont donc spécifiques de la PV puisqu'elles sont également observées chez les patients atteints d'autres syndromes myéloprolifératifs et syndromes myélodysplasiques.

1.3.1.4. Symptômes et signes

La maladie est le plus souvent asymptomatique et de découverte fortuite à la numération formule sanguine (13).

Certains patients signalent des plaintes non spécifiques comme par exemple des céphalées, une asthénie, et un prurit (6).

Le prurit aquagénique est la principale plainte des patients atteints de la PV, il est observé dans environ 40% des cas (14, 15).

Le syndrome d'hyperviscosité à l'origine de la formation de microthrombi peut causer : érythromélgie, céphalées, vertiges, acouphènes, paresthésies, hypertension artérielle (12, 16).

On retrouve également des épigastralgies (sur des lésions gastroduodénales) et cliniquement une splénomélgie (6) chez 30 % des patients. Cette splénomélgie est souvent modérée.

Dans un tiers des cas, la PV peut se manifester par des accidents thrombotiques comme un accident vasculaire cérébral ischémique ou transitoire, un infarctus du myocarde, la thrombose veineuse profonde ou l'embolie pulmonaire. Les manifestations hémorragiques sont relativement rares (6, 10, 17).

1.3.1.5. Outils diagnostiques

Les examens suivants ne doivent pas nécessairement être réalisés chez tous les patients.

- *La mesure de la masse sanguine apporte une appréciation exacte de l'expansion globulaire que l'hémogramme ne peut fournir.*

La méthode de référence est la mesure de la volémie sanguine par dilution des hématies autologues marquées au chrome 51. La double mesure du volume globulaire par le chrome et du volume plasmatique par de l'albumine marquée à l'iode radioactif est encore plus précise.

- *Biologie moléculaire*
 - o *La présence de la mutation JAK2 V617F ou mutation de l'exon 12 du JAK2 par technique de biologie moléculaire (18).*

Il s'agit d'un critère diagnostique majeur dans la PV (12, 19).

En 2005, des groupes de recherches internationaux ont découvert que les patients souffrant de PV étaient porteurs d'une mutation acquise intéressant le gène codant pour la protéine Janus kinase 2 (JAK 2) portant sur le chromosome 9 (20, 21).

La prévalence de la mutation est estimée à plus de 95 % dans la PV, sa valeur en tant que marqueur diagnostique est améliorée par une faible prévalence dans les syndromes non myéloprolifératifs (22, 23).

- *L'absence du transcrit BCR-Abelson exclut la leucémie myéloïde chronique (22).*

- *Le myélogramme et la biopsie ostéomédullaire ne sont pas obligatoires (13).*

Réalisés, ils montrent une hypercellularité érythroblastique et mégacaryocytaire associée à une hyperplasie de la lignée plaquettaire (13, 24), une absence de fibrose médullaire.

La présence de la fibrose serait plus un argument en faveur de la splénomégalie myéloïde (25, 26). Toutefois une fibrose réticulinique légère est parfois observée dans la PV (27, 28).

- *Le dosage de l'EPO et la culture de progéniteurs érythroïdes.*

L'EPO est généralement bas dans la PG primitive (29). Un taux élevé suggère soit une sécrétion appropriée dans le cas d'une hypoxie tissulaire, soit une sécrétion inappropriée dans certains syndromes paranéoplasiques.

La pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes in vitro sans apport d'EPO est en faveur de la PV (12, 30). Chez un sujet normal, il n'existe pas de colonies érythroïdes endogènes en cultures sans apport d'EPO.

1.3.1.6. Traitement

Il a été admis dans la communauté scientifique, qu'un âge supérieur à 60 ans au moment du diagnostic et des antécédents personnels de thrombose constituaient les deux principaux facteurs de survenue de complications thrombotiques au cours de la PV (13, 31).

Le but du traitement est de lutter contre les symptômes, prévenir l'apparition des thromboses et des récives, retarder si possible l'évolution vers la myélofibrose et la leucémie (13).

➤ Méthodes

○ **Les saignées**

Les saignées agressives et répétées permettent de lutter contre l'hyperviscosité et donc empêcher les complications vasculaires (32).

La saignée devrait commencer par le retrait de 250-500 cm³ de sang tous les deux jours jusqu'à ce qu'une Hte entre 40 et 45% soit obtenue.

Chez les personnes âgées ou celles ayant une maladie cardiovasculaire, une plus petite quantité de sang (200-300 cm³) doit être retirée deux fois par semaine.

○ **Aspirine à faible dose**

L'utilisation de l'aspirine a été longtemps évitée en raison des complications hémorragiques (6), mais l'étude ECLAP a démontré qu'une utilisation à faibles doses (100 mg/j) est bénéfique dans la thromboprophylaxie chez les patients

indépendamment du profil du risque et en l'absence de contre-indications (13, 22, 33, 34).

Le risque hémorragique secondaire à une maladie de Willebrand acquise (activité cofacteur de ristocétine <30%) peut empêcher l'utilisation de l'aspirine chez certains patients. Un test de dépistage peut être justifié chez les patients avec une thrombocytose importante (plaquettes > 1000 × 10⁹ / L), car le risque de développer une maladie de Willebrand acquise augmente avec le taux de plaquettes (22).

- ***Le traitement myélofreinateur***

- **Hydroxyurée**

L'HU est actuellement le traitement de réduction tumorale de choix (35).

Il s'agit d'un agent myélosuppresseur qui empêche la synthèse de l'ADN en inhibant la ribonucléoside réductase (31).

La dose d'induction d'HU est de 15 à 20 mg / kg par jour jusqu'à ce qu'une réponse soit obtenue.

La dose est de 1000 à 1500 mg par jour en fonction de la myéloprolifération (la dose est plus élevée en cas de leucocytose importante, thrombocytose importante, et splénomégalie), de la symptomatologie et du degré de l'urgence (6, 13).

Une fois la réponse obtenue, une dose d'entretien doit être instaurée. Les patients devant être prévenus des effets secondaires (13).

- **Agents alkylants :**

Le Pipobroman est un agent alkylant très actif et bien toléré, généralement utilisé chez les patients ne répondant pas à l'HU (6).

Le Busulfan doit être réservé aux personnes âgées à cause de son potentiel mutagène (11).

- **Interféron α :**

Le rôle de l'IFN dans le traitement de la PV est encore incertain, bien qu'il semble particulièrement intéressant dans la gestion des patients plus jeunes et ceux présentant un prurit intraitable (11).

L'IFN par rapport à l'HU semble avoir un meilleur contrôle de la splénomégalie, de la thrombocytose, et du prurit. Toutefois, l'IFN est plus cher et moins bien toléré (6).

L'IFN est utile chez les femmes en âge de procréer, chez les femmes enceintes en évitant l'IFN pegylé, chez les patients jeunes, et en traitement de deuxième ligne après une intolérance à l'HU (13).

- **Anagrélide**

L'Anagrélide n'est généralement pas une option thérapeutique dans la PV, mais il est utilisé comme traitement de deuxième ligne chez les sujets ayant une thrombocytose importante et chez des patients intolérants ou résistants à l'HU (6).

- **Le phosphore 32**

Il retarde la myélofibrose, mais le risque leucémogène est important. Il doit donc être réservé à la personne très âgée (11).

- **Perspectives d'avenir**

Parmi les nouvelles stratégies de traitement en cours d'évaluation expérimentale, de grands espoirs sont placés sur l'Imatinib Mesylate (6).

L'Imatinib Mesylate (Glivec ®) est indiqué dans le traitement de la leucémie myéloïde chronique. Il s'agit d'un inhibiteur de la tyrosine kinase produit de la fusion BCR-Abelson, qui possède également une activité inhibitrice sur d'autres kinases comme le c-KIT et le Platelet-Derived Growth Factor Receptor (6, 36) impliquées respectivement dans l'érythropoïèse et la fibrose médullaire.

Enfin, à l'heure actuelle, plusieurs chercheurs mettent au point de petites molécules qui ciblent sélectivement la protéine kinase JAK2, y compris la mutation JAK2 V617F (6, 13). Les inhibiteurs de JAK2 les plus courants sont le TG101209, le Go6976, l'Erlotinib, Ruxolitinib, MK0457 et le SCEP-701. Ces médicaments peuvent supprimer la prolifération cellulaire et induire l'apoptose dans les cellules érythroblastiques humaines porteuses de la mutation JAK2 (6, 13, 36, 37).

- Stratégie thérapeutique

Le médecin lors du choix thérapeutique doit conjuguer autant que possible, le souci de protéger le patient des thromboses et d'être le moins leucémogène.

Les éléments pronostiques identifiés dans la PV sont : un âge \geq à 60 ans et un antécédent de thrombose (18, 22, 23).

Ces facteurs pronostiques nous permettent de distinguer 2 principaux niveaux de risque :

- Les patients à faible risque de thrombose, si âge est inférieur à 60 ans et absence d'antécédents thrombotiques (18).
- Les patients âgés de plus de 60 ans ou des patients ayant un antécédent de thrombose vasculaire sont des patients à haut risque (18).

La présence de facteurs de risque cardiovasculaires au moment du diagnostic confère selon certains auteurs un risque supplémentaire de thrombose (cf tableau 1) (31, 33).

Tableau 1 (33) :

Niveau de risque	Age \geq 60 ans ou antécédent de thrombose	Facteurs de risque cardiovasculaires*
Faible	non	non
Intermédiaire	non	oui
Elevé	oui	-

* Facteurs de risque cardiovasculaire : hypertension artérielle, hypercholestérolémie, diabète, tabac, insuffisance cardiaque congestive.

Un niveau intermédiaire de risque thrombotique est donc défini s'il existe des facteurs de risque cardiovasculaires sans antécédent de thrombose et un âge \geq à 60 ans (33).

Une hyperleucocytose a récemment été identifiée comme un élément pronostique défavorable dans la PV en termes de thrombose (38, 39, 40).

Le traitement en fonction du niveau de risque est défini dans le tableau suivant par *A. Tefferi*.

Tableau 2 (18) :

Catégorie de risque	Thérapeutique
Faible niveau de risque (âge < 60 ans et absence d'antécédent thrombotique) sans thrombocytose importante	Aspirine à faible dose + saignées
Faible niveau de risque avec thrombocytose élevée (plaquettes > $1000 \times 10^9 /L$)	Aspirine à faible dose s'il n'y a pas de maladie de Willebrand acquis (vWF-Rco > 30 %) + saignées
Risque élevé (âge ≥ 60 ans et/ou antécédent de thrombose)	Aspirine à faible dose + saignées + HU
Maladie à haut risque réfractaire ou intolérant à l'HU	Aspirine à faible dose + saignées + IFN (si âge < 65 ans) ou Busulfan (âge ≥ 65 ans)

On peut discuter cette approche, qui consiste à traiter les patients ayant un faible niveau de risque, uniquement par aspirine, saignées et sans traitement myélofreinateur.

En effet, les saignées ne sont pas considérées comme un traitement de fond et aggravent selon certains scientifiques, le risque de myélofibrose (6).

L'attitude au CHRU de Lille est de réaliser des saignées, puis mettre en route le traitement myélofreinateur. L'IFN est privilégié chez les rares sujets très jeunes.

Une fois les indications thérapeutiques posées, le rôle du médecin généraliste est important dans la mesure où c'est lui qui sera amené à diagnostiquer : une

récidive, une évolution hématologique, les complications du traitement notamment les cytopénies induites par le traitement myélofreinateur.

1.3.1.7. Evolution de la maladie

➤ Complications liées au traitement

○ **Saignées :**

Une carence en fer peut-être induite par les saignées. Cette carence contribue à abaisser l'Hte et le taux d'Hb. Une supplémentation en fer n'est pas nécessaire sauf si déficit symptomatique (13).

Un risque accru de thrombose secondaire est souvent associé aux saignées. La déplétion en globules rouges ne supprime pas l'activité médullaire, qui se traduit par l'élévation persistante du taux de leucocytes ou du taux de plaquettes.

Le risque thrombotique, comme effet secondaire des saignées, est remis en cause par certains auteurs. *Spivak et al.* (41) avancent comme cause à la thrombose secondaire aux saignées, une réduction insuffisante de la masse globulaire. Ils considèrent le seuil de 45 % (en dessous duquel le taux d'Hte doit être abaissé) encore trop élevé, surtout pour les femmes.

Des données suggèrent également un risque accru de myélofibrose sous saignées, mais il faut tenir compte de la tendance spontanée de la PV à évoluer vers cette modification de la moelle osseuse.

○ **HU :** aphtes, ulcères cutanés, anémie et leucémies secondaires (10).

- **IFN**: syndrome pseudo-grippal, cytopénies, troubles psychiatriques, asthénie, troubles thyroïdiens, anomalies de la fonction hépatique (10, 42).
- **Phosphore 32** : leucémies aigües secondaires (10).
- **Busulfan** : cytopénies, fibrose pulmonaire et leucémies secondaires (10).
- **Pipobroman** : myélofibrose et leucémies.

➤ Evolution naturelle

- Les **thromboses artérielles et veineuses** occupent une part importante dans la morbidité et la mortalité dans la PV (6, 43).
- Des **hémorragies** peuvent survenir, les hémorragies digestives par exemple (6).
- L'évolution vers la **myélofibrose** est rare, et arrive généralement après plusieurs années, elle se manifeste par une pancytopénie et une splénomégalie croissante (6).
Elle serait plus fréquente chez les patients traités par saignées (44).
- La **leucémie aigüe myéloïde (précédée ou non d'une phase de syndrome myélodysplasique)** fait partie de l'évolution naturelle de la maladie, mais peut être favorisée par l'utilisation d'agents cytotoxiques myélosuppresseurs. La transformation leucémique est plus fréquente chez les patients traités par phosphore 32 et par certains agents

alkylants (Chlorambucil) (6, 45, 46). L'HU et le Pipobroman semblent être moins leucémogènes (45).

A cause de leur longue espérance de vie, les patients plus jeunes sont plus exposés aux complications de la maladie elle-même et aux séquelles à long terme de la thérapie (44).

1.3.2. Polyglobulies secondaires

Elles sont toujours liées à une sécrétion d'EPO.

1.3.2.1. Sécrétion appropriée d'EPO (liée à une hypoxie tissulaire)

- La PG secondaire au **tabagisme** est bien connue. Elle est proportionnelle à l'élévation du taux de HbCO et réversible après sevrage tabagique (47, 48, 49). L'augmentation d'HbCO, d'une part, diminue la capacité de fixation d'O₂ par l'Hb et, d'autre part, majore l'hypoxie tissulaire car son affinité pour l'O₂ augmente. La réponse polyglobulique vient compenser partiellement cette hypoxémie chez les fumeurs (49).

- **Pathologies pulmonaires :**

- *BPCO*

La polyglobulie du patient BPCO n'est pas constante, elle est la réponse physiologique à l'hypoxie. Elle vise à maintenir constant le CaO₂ pour compenser la baisse de la SaO₂ selon la relation : $CaO_2 = [Hb] \times 1,34 \times SaO_2 + PaO_2 \times 0,003$ (ce dernier facteur n'étant pas modulable) (49).

- *Insuffisance respiratoire chronique*

Le mécanisme est semblable à la BPCO, l'hypoxie induite entraîne une PG réactionnelle (50).

- *Syndrome d'apnée du sommeil*

Le diagnostic est soupçonné sur un ensemble de signes cliniques nocturnes et diurnes, souvent sous-estimés, voire inconnus du malade, notamment s'il vit seul. Le tableau caricatural est celui d'un homme obèse, ronfleur et somnolent dans la journée (51).

Les signes nocturnes sont dominés par un ronflement et des apnées. Au niveau diurne, les malades se plaignent d'une asthénie, d'une somnolence, d'un sommeil non réparateur et d'une irritabilité. Ces apnées génèrent une situation d'hypoxie à laquelle l'organisme réagit par une PG (52).

Le diagnostic du syndrome d'apnée du sommeil se fait sur enregistrement polysomnographique. Le traitement est basé sur les mesures hygiéno-diététiques et la ventilation non invasive en pression positive continue.

○ **Cardiopathie cyanogène avec shunt droit et gauche**

Le shunt droit-gauche correspond au passage de sang veineux systémique dans le système artériel systémique sans avoir traversé les zones ventilées du poumon. Le shunt physiologique droit-gauche estimé à 2-3 % du débit cardiaque est dû à une partie du sang veineux bronchique drainé par les veines pulmonaires et une petite quantité de sang veineux coronarien.

En pathologie, le shunt peut provenir de communications entre le cœur droit et le cœur gauche (shunt intracardiaque), de fistules artérioveineuses pulmonaires (shunt intrapulmonaire précapillaire), et de sang veineux mêlé ayant traversé des zones pulmonaires non ventilées (shunt intrapulmonaire alvéolaire) (53).

Un shunt est mis en évidence par un test d'hyperoxie montrant la persistance d'un gradient alvéolo-artériel en O₂ (P[A-a]O₂) élevé malgré l'inhalation d'O₂ pur (53).

- Exceptionnellement, **un séjour prolongé en altitude**

L'exposition à haute altitude entraîne une hypoxie généralisée parce que la réduction de la pression barométrique diminue la pression partielle d'oxygène inspiré, ce qui induit une PG réactionnelle (54, 55).

- **Méthémoglobinémie constitutionnelle ou acquise**

La méthémoglobine est un produit d'oxydation de l'Hb dans lequel le fer, qui, passé de l'état ferreux à l'état ferrique, a perdu son pouvoir de fixer l'oxygène. À l'état normal, le sang renferme moins de 2 % de méthémoglobine. On parle de méthémoglobinémie en cas de présence de méthémoglobine dans le sang en quantité anormalement élevée (56).

- **L'hémoglobine hyperaffine**

Certaines anomalies congénitales de l'Hb sont responsables d'une augmentation de l'affinité de l'Hb pour l'oxygène et d'une diminution de la P₅₀ (pression partielle en oxygène pour laquelle 50 % de l'Hb est saturée en oxygène), entraînant alors une hypoxie tissulaire et une PG réactionnelle (57). Le diagnostic se fait sur la P₅₀, et la courbe de dissociation de l'oxygène déviée vers la gauche.

- **Polyglobulie Chevashia** (« Chuvash polycythemia »)

Il s'agit du seul cas de PG affectant de façon spécifique une région du monde, elle a été décrite dans la région de Chevashia en Russie (58).

L'hypothèse actuelle serait que cette maladie soit due à une anomalie du comportement du capteur d'hypoxie impliqué dans la régulation de l'expression du gène de l'EPO. La transmission se fait sur un mode autosomique récessif (56).

- **Déficit en 2-3 DPG**

Cette molécule permet à l'Hb de libérer l'oxygène au niveau tissulaire. En pathologie, une carence en 2-3 DPG (2-3 diphosphoglycerate), conduit à une augmentation de l'affinité de l'Hb pour l'oxygène et donc à une moindre libération de l'oxygène aux tissus périphériques (56).

1.3.2.2. Sécrétion inappropriée d'EPO

- **Pathologies rénales** : tumeurs rénales, lésions kystiques rénales (59), compression urétérale avec hydronéphrose (60, 61), sténose de l'artère rénale (62), transplantation rénale dont le mécanisme reste méconnu (7, 11).
- **Lésions hépatiques** : cirrhose, hépatome, cancer du foie (11).
- **Causes endocriniennes** : syndrome de Cushing, prise d'androgènes.
- **Tumeurs** : hémangioblastome cérébelleux (63, 64), fibrome utérin, cancer bronchique.

1.3.2.3. Apport exogène

- **Prise d'EPO**, surtout chez les sportifs en cas de dopage.
- **Prise d'androgènes.**

2. DEMARCHE DIAGNOSTIQUE DEVANT UNE POLYGLOBULIE

2.1. Avant la découverte de la mutation JAK 2

Des critères diagnostiques ont été établis par le PVSG et l'OMS (12) afin d'obtenir un diagnostic certain de la PV (cf tableau 3 et 4 ci-dessous).

En pratique :

- a) On affirme le cas échéant la PG vraie par mesure isotopique de la masse globulaire.
- b) Puis élimination des causes secondaires par la clinique (interrogatoire, examen physique) et les examens paracliniques.

Une échographie abdomino-pelvienne, un gaz du sang, voire un dosage de la HbCO sont souvent réalisés à la recherche d'une éventuelle cause secondaire. Les autres examens (IRM cérébelleuse, cortisolémie...) sont réalisés en fonction de l'orientation clinique.

La négativité des examens est un argument pour un syndrome myéloprolifératif.

- c) Le diagnostic de PG primitive est alors probable, suspecté sur la clinique s'il existe une splénomégalie, sur l'hémogramme si l'on retrouve une hyperleucocytose et une thrombocytose. Dans ce cas, la pousse des progéniteurs érythroïdes serait spontanée (taux d'EPO sérique bas).

On élimine dès lors assez facilement les autres syndromes myéloprolifératifs à expression polyglobulique :

- La **leucémie myéloïde** chronique est éliminée sur l'hémogramme et le caryotype (absence de transcrite BCR-Abelson).
- La **splénomégalie myéloïde chronique** est écartée sur la clinique (splénomégalie), l'hémogramme voire la biopsie ostéomédullaire.
- La **thrombocytémie essentielle**, syndrome myéloprolifératif le plus proche de la PV, est écartée sur les résultats de l'hémogramme.

Tableau 3 (12) :

Critères diagnostiques de PV proposés par PVSG	
Critères majeurs	1 . Augmentation du volume globulaire : ≥ 36 mL/kg chez l'homme et ≥ 32 mL/kg chez la femme.
	2 . SaO ₂ $\geq 92\%$
	3 . Splénomégalie
Critères mineurs	1 . Plaquettes > 400 M/mm ³
	2 . Leucocytes $> 12\ 000$ /mm ³
	3 . Phosphatases alcalines > 100 U/L
	4 . Concentration sérique de vitamine B12 > 900 pg/mL ou capacité de saturation de la vitamine B12 > 2200 pg/mL

* Le diagnostic de PV est posé si présence de tous les critères majeurs ou si présence de 2 critères majeurs + 2 critères mineurs.

Tableau 4 (12) :

Critères diagnostiques de PV proposés par l'OMS	
A1	Augmentation du volume globulaire : > 36 mL/kg chez l'homme et ≥ 32 mL/kg chez la femme ou Hb > 18,5 g/dL chez l'homme et 16,5 g/dL chez la femme.
A2	Absence de cause de PG secondaire.
A3	Splénomégalie.
A4	Caryotype médullaire anormal (hors chromosome Philadelphia).
A5	Pousse spontanée de progéniteurs érythroïdes in vitro.
B1	Plaquettes > 400 M/mm ³
B2	PNN > 12 000/mm ³
B3	Biopsie ostéomédullaire : hypercellularité pan-myéloïde avec prolifération prédominante des lignées érythroïde et/ou plaquettaire.
B4	Taux d'EPO sérique bas.

* Le diagnostic est établi si présence des critères A1 + A2 + (A3 ou A4 ou A5) ou des critères A1 + A2 + 2 critères B.

2.2. Aujourd'hui, avec l'avènement de la mutation JAK2

Découverte en 2005, la mutation JAK2 constitue un critère majeur pour le diagnostic de PV. Cette mutation se retrouve dans la quasi totalité des PV et dans près de la moitié des myélofibroses avec métaplasie myéloïde (9).

De nouveaux critères diagnostiques furent proposés par l'OMS (22) incluant cette mutation (cf tableau ci-dessous).

En pratique :

- On affirme la PG vraie
- Recherche de la mutation JAK2 :

Si elle est **positive**, il s'agit à 90 % d'une PV (22, 23). Il n'est pas utile le plus souvent de faire d'autres examens sauf une échographie abdominopelvienne (à titre médico-légal, afin de ne pas méconnaître une néoplasie).

Si elle est **négative**, on revient à la démarche précédente (avant l'avènement du JAK2).

Tableau 5 (22) :

Critères révisés proposés par l'OMS pour le diagnostic de PV en 2008	
Critères majeurs	Hb > 18,5 g/dL chez l'homme et 16,5 g/dL chez la femme Ou Hb ou Hte > 99 ^{ème} percentile des valeurs spécifiques de référence en fonction de l'âge, du sexe, de l'altitude de résidence Ou masse globulaire érythrocytaire > 25 % de la valeur normale calculée Ou Hb > 17 g/dL chez l'homme, 15 g/dL chez la femme associée à la preuve d'une augmentation d'au moins 2 g/dL par rapport aux valeurs antérieures (mais sans atteindre les valeurs seuils citées plus haut) ne pouvant s'expliquer par la correction d'une carence martiale.
	Présence de la mutation JAK2 V617F ou mutation de l'exon 12 du JAK2.
Critères mineurs	Biopsie médullaire montrant, une hyperplasie cellulaire portant sur toutes les lignées.
	Taux d'EPO sérique au dessous des valeurs normales.
	Pousse spontanée des progéniteurs érythrocytaires in vitro.

* Le diagnostic est établi par la présence de deux critères majeurs et d'un critère mineur ou la présence du premier critère majeur associé à deux critères mineurs.

3. POLYGLOBULIE ET CARENCE EN FER

3.1. A propos de la carence en fer (nous n'aborderons pas la carence secondaire aux saignées)

La question qui se pose est de savoir s'il s'agit, d'une carence « fonctionnelle » liée à la PG ou vraie carence associée sans rapport avec la PG ?

- En effet une carence en fer est parfois retrouvée dans la PG au moment du diagnostic, il s'agit alors d'une carence secondaire à la masse accrue de globules rouges (65). Le mécanisme est celui d'une inadéquation entre la consommation en fer et l'apport en fer, d'où la carence martiale.
- Parfois, il peut s'agir d'une vraie carence associée, la démarche diagnostique est alors classiquement celle d'une carence martiale.

Le diagnostic de carence vraie se fait sur l'interrogatoire et la clinique qui orienteront les examens paracliniques.

On recherchera à l'interrogatoire, un saignement chronique, des règles abondantes, une grossesse en cours, des médicaments déprimant l'hémostase (aspirine, anti-inflammatoires non stéroïdiens)...

Il faut s'acharner à trouver une cause qui, en France, en dehors d'exceptionnels cas de carence nutritionnelle en fer, est souvent une hémorragie chronique et distillante.

Mais en l'absence d'orientation, la fibroscopie, la coloscopie voire la vidéocapsule doivent être envisagées.

3.2. Traitement

La carence en fer « fonctionnelle », n'est pas à traiter, elle se corrige seule avec le traitement myélofreinateur. Un traitement de courte durée peut se justifier si la carence devient symptomatique (13).

La correction de la carence vraie passe elle, par la prise en charge étiologique associée au traitement martial prolongé jusqu'à la reconstitution des stocks en fer.

VI. CONCLUSION

L'hémogramme permet d'évoquer la PG, à condition qu'il ait été fait non à jeun afin d'éviter des chiffres érythrocytaires trop élevés.

Le médecin de ville est souvent en première ligne dans la prise en charge d'un patient présentant une PG sur le bilan biologique. Un premier bilan de débrouillage peut être fait avant de passer la main aux spécialistes.

Seul un contexte d'urgence avec risque de thrombose élevé justifie une orientation vers l'hôpital sans délai, où des saignées seront effectuées.

A travers ce travail de recherche, nous insistons sur le rôle central qu'occupe le médecin de ville dans la conduite à tenir devant une polyglobulie, au moment du diagnostic, pour assurer une orientation correcte vers le spécialiste concerné ; et au moment du suivi pour dépister les récurrences, ou les effets secondaires des traitements.

VII. BIBLIOGRAPHIE

1. Alvarez-Larran A, Ancochea A, Angona A, Pedro C, Garcia-Pallarols F, Martinez-Aviles L *et al.* Red cell mass measurement in patients with clinically suspected diagnosis of polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2012 Jun 11.
2. Sirhan S, Fairbanks VF, Tefferi A. Red cell mass and plasma volume measurements in polycythemia : evaluation of performance and practical utility. *Cancer*. 2005; 104(1):213-5.
3. Lorberboym M, Rahimi-Levene N, Lipszyc H, Kim CK. Analysis of red cell mass and plasma volume in patients with polycythemia. *Arch Pathol Lab Med*. 2005; 129(1):89-91.
4. Tulliez M. Polyglobulie de Vaquez. *Revue Française des Laboratoires*. 1997; 1997(296):21-26.
5. Badens C, Thuret I, Lena-Russo D. Les syndromes thalassémiques. *Revue Française des Laboratoires*. 2000; 2000(324):23-27.
6. Landolfi R, Nicolazzi MA, Porfidia A, Di Gennaro L. Polycythemia vera. *Intern Med Emerg*. 2010; 5(5) :375-84.
7. Tefferi A, Spivak JL. Polycythemia vera: scientific advances and current practice. *Semin Hematol*. 2005; 42(4):206-20.

8. Linardi Cda C, Pracchia LF, Buccheri V. Diagnosis and treatment of polycythemia vera: Brazilian experience from a single institution. Sao Paulo Med J. 2008; 126(1):52-7.
9. Roche-Lestienne C, Andrieux J. Cytogenetics and molecular genetics in myelofibrosis with myeloid metaplasia and polycythemia Vera. Pathol Biol. 2007; 55(1): 49-55.
10. Stuart BJ, Viera AJ. Polycythemia vera. Am Fam Physician. 2004; 69(9):2139-44.
11. Pearson TC, Messinezy M, Westwood N, Green AR, Bench AJ *et al.* A polycythemia vera update: diagnosis, pathobiology and treatment. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2000; 2000 (1):51-68.
12. Cao M, Olsen RJ, Zu Y. Polycythemia vera : new clinicopathologic perspectives. Arch Pathol Lab Med. 2006; 130(8):1126-32.
13. Passamonti F. How I treat polycythemia vera. Blood. 2012; 120(2):275-84.
14. Saini KS, Patnaik MM, Tefferi A. Polycythemia vera-associated pruritus and its management. Eur J Clin Invest. 2010; 40(9):828-34.
15. Gangat N, Strand JJ, Lasho TL, Li CY, Pardanani A, Tefferi A. Pruritus in polycythemia vera is associated with a lower risk of arterial thrombosis. Am J Hematol. 2008; 83(6):451-3.

16. Khaled A, Robbana F, Fazaa B, Sellami A, Ezzine-Sebai N, Karoui M *et al.* Erythralgia revealing two aetiologies : polycythemia vera and cervical rib. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2009; 23(9):1112-3.
17. Park YH, Huh YE, Kim JS. Oculomotor nerve palsy as an initial manifestation of polycythemia vera. *J Clin Neurosci.* 2012; 19(2):328-30.
18. Tefferi A. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2012 update on diagnosis, risk stratification, and management. *Am J Hematol.* 2012; 87(3):285-93.
19. Schafer AI. Molecular basis of the diagnosis and treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood.* 2006; 107(11):4214-22.
20. Marie I, Hervé F. Mutation of protein kinase JAK2 in polycythemia vera: new perspectives in physiopathology and therapy. *Rev Med Intern.* 2006; 27(6):473-477.
21. 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(5):459-68.
22. Vakil E, Tefferi A. BCR-ABL1 – Negative myeloproliferative neoplasms: a review of molecular biology, diagnosis, and treatment. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11(1):37-45.
23. Passamonti F. Prognostic factors and models in polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk.* 2011; 11(1):25-7.

24. Gianelli U, Iurlo A, Vener C, Moro A, Fermo E, Bianchi P *et al.* The significance of bone marrow biopsy and JAK2 V617F mutation in the differential diagnosis between the “early” prepolycythemic phase of polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Am J Clin Pathol.* 2008; 130(3):336-42.
25. Reilly JT, McMullin MF, Beer PA, Butt N, Conneally E, Duncombe A *et al.* Guideline for the diagnosis and management of myelofibrosis. *Br J Haematol.* 2012; 158(4):453-71.
26. Tefferi A. How I treat myelofibrosis. *Blood.* 2011; 117(13):3494-504.
27. Barbui T, Thiele J, Passamonti F, Rumi E, Boveri E, Randi ML *et al.* Initial bone marrow reticulin fibrosis in polycythemia vera exerts an impact on clinical outcome. *Blood.* 2012; 119(10):2239-41.
28. Abdulkarim K, Ridell B, Johansson P, Kutti J, Safai-Kutti S, Andréasson B. The impact of peripheral blood values and bone marrow findings on prognosis for patients with essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Eur J Haematol.* 2011; 86(2):148-55.
29. Van Maerken TM. The role of serum erythropoietin levels in diagnosis and classification of erythrocytosis/polycythemia. *Haematologica.* 2005; 90(4) :44-45.

30. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo SS, Tiedt R, Passweg JR *et al.* A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med.* 2005; 352(17):1779-90.
31. Finazzi G, Barbui T. How I treat patients with polycythemia vera. *Blood.* 2007; 109(12):5104-11.
32. Nemets A, Isakov I, Huerta M, Barshai Y, Oren S, Lugassy G. Evaluation of arterial compliance in polycythemia vera patients: short and long-term influence of phlebotomy. *Isr Med Assoc J.* 2006; 8(12):845-7.
33. Finazzi G, Barbui T. Risk-adapted therapy in essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Blood Rev.* 2005; 19(5):243-52.
34. Siegel FP, Petrides PE. Congenital and acquired polycythemias. *Dtsch Arztebl Int.* 2008; 105(4):62-8.
35. Spanoudakis E, Bazdiara I, Kotsianidis I, Margaritis D, Goutzouvelidis A, Christoforidou A *et al.* Hydroxyurea is effective in reducing JAK2V617F mutated clone size in the peripheral blood of essential thrombocythemia and polycythemia vera patients. *Ann Hematol.* 2009; 88(7):629-32.
36. Silver RT, Bourla MH, Vandris K, Fruchtman S, Spivak JL, Feldman EJ *et al.* Treatment of polycythemia vera with imatinib mesylate. *Leuk Res.* 2012; 36(2):156-62.
37. Tefferi A. JAK inhibitors for myeloproliferative neoplasms: clarifying facts from myths. *Blood.* 2012; 119(12):2721-30.

38. 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(6):2446-52.
39. Gangat N, Wolanskyj AP, Schwager SM, Hanson CA, Tefferi A. Leucocytosis at diagnosis and the risk of subsequent thrombosis in patients with low-risk essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Cancer*. 2009; 115(24):5740-5.
40. Landolfi R, Di Gennaro L. Prevention of thrombosis in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Haematologica*. 2008; 93(3):331-5.
41. Spivak JL. polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood*. 2002; 100(13):4272-90.
42. Barbui T, Finazzi MC, Finazzi G. Front-line therapy in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Rev*. 2012; 26(5):205-11.
43. Hasselbalch HC. Perspectives on chronic inflammation in essential thrombocythemia, polycythemia vera, and myelofibrosis: is chronic inflammation a trigger and driver of clonal evolution and development of accelerated atherosclerosis and second cancer? *Blood*. 2012; 119(14):3219-25.
44. Passamonti F, Malabarba L, Orlandi E, Baratè C, Canevari A, Brusamolino E. Polycythemia vera in young patients: a study on the long-term risk of thrombosis, myelofibrosis and leukemia. *Haematologica*. 2003; 88(1):13-8.

45. Finazzi G, Caruso V, Marchioli R, Capnist G, Chisesi T, Finelli C *et al.* Acute leukemia in polycythemia vera: an analysis of 1638 patients enrolled in a prospective observational study. *Blood*. 2005; 105(7):2664-70.
46. Passamonti F, Rumi E, Arcaini L, Castagnola C, Lunghi M, Bernasconi P *et al.* Leukemic transformation of polycythemia vera a single center study of 23 patients. *Cancer*. 2005; 104(5):1032-6.
47. Tadmor T, Mishchenko E, Polliack A, Attias D. Hookah (narghile) smoking: a new emerging cause of secondary polycythemia. *Am J Hematol*. 2011; 86(8):719-20.
48. Rennard SI, Vestbo J. Natural histories of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5(9):878-83.
49. Chambellan A, Coulon S, Cavailles A, Hermine O, Similowski T. COPD and erythropoiesis : interactions and consequences. *Rev Mal Respir*. 2012; 29(2):213-31.
50. Boyer L, Char V, Pelle G, Maitre B, Chouaid C, Covali-Noroc A *et al.* Effects of polycythemia on systemic endothelial function in chronic hypoxic lung disease. *J Appl Physiol*. 2011; 110(5):1196-203.
51. Vecchierini MF. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: evolution of an old concept. *Neurochirurgie*. 2006; 52(5):432-42.
52. Nistico A, Iliescu EA, Fitzpatrick M, White CA. Polycythemia due to obstructive sleep apnea in a patient on hemodialysis. *Hemodial Int*. 2010; 14(3):333-6.

53. Bancal C, Arnoult F, Krapf L, Bonay M. Patent foramen ovale and hypoxaemia with or without elevated right heart pressures. *Rev Mal Respir.* 2011; 28(8):967-77.
54. Jefferson JA, Escudero E, Hurtado ME, Kelly JP, Swenson ER, Wener MH *et al.* Hyperuricemia, hypertension, and proteinuria associated with high-altitude polycythemia. *Am J Kidney Dis.* 2002; 39(6):1135-42.
55. West JB; American College of Physicians; American Physiological Society. The physiologic basis of high-altitude diseases. *Ann Intern Med.* 2004; 141(10):789-800.
56. Pavic M, Rousset H. Inherited polycythemia. *Rev Med Interne.* 2003; 24(8):514-21.
57. Esparcieux A, Francina A, Vital-Durand D. Abnormal haemoglobins with high oxygen affinity in the differential diagnostics of polycythemia. *Rev Med Interne.* 2011; 32(10):105-7.
58. Maran J, Prchal J. Polycythemia and oxygen sensing. *Pathol Biol (Paris).* 2004; 52(5):280-4.
59. Selvarajah M, Walter NM, Field P, Becker GJ. Polycythemia and a cystic renal lesion. *Nephrology (Carlton).* 2008; 13(4):356-7.
60. Stark S, Winkelmann B, Kluthe C, Roigas J, Querfeld U, Müller D. Polycythemia and increased erythropoietin in a patient with chronic kidney disease. *Nat Clin Pract Nephrol.* 2007; 3(4):222-6.

61. Sung CC, Lin SH. Nonobstructive hydronephrosis with secondary polycythemia. *N Engl J Med.* 2011; 365(1):e1.
62. Dionne JM, Wu JK, Heran M, Murphy JJ, Jevon G, White CT. Malignant, hypertension, polycythemia, and paragangliomas. *J Pediatr.* 2006; 148(4):540-5.
63. So CC, Ho LC. Polycythemia secondary to cerebellar hemangioblastoma. *Am J Hematol.* 2002; 71(4):346-7.
64. Reyes-Botero G, Gállego Pérez-Larraya J, Sanson M. Sporadic CNS hemangioblastomatosis, response to sunitinib and secondary polycythemia. *J Neurooncol.* 2012; 107(2):439-40.
65. Pavic M, Francina A, Durand DV, Rousset H. Polycythaemia and iron deficiency. *Lancet.* 2003; 362(9396):1624.

ATTIPOU Elom

Date de soutenance : 12 septembre 2012.

Titre de la thèse : **Découverte d'une polyglobulie en médecine de ville.
A propos d'une observation.**

Thèse, Médecine, Lille, 2012.

Cadre de classement : Hématologie.

Mots-clés : Maladie de Vaquez, polyglobulie, microcytose, polycythemia vera.

Résumé :

Même si dans le domaine du diagnostic étiologique des polyglobulies, l'arrivée d'un outil biologique sophistiqué : la recherche de la mutation du gène JAK2 a bouleversé la démarche pratique ; le médecin généraliste a toujours un rôle notable.

A partir d'un cas clinique de polyglobulie chez une patiente prise en charge au CHRU de Lille, la démarche étiologique moderne en partie accessible au médecin généraliste est décrite.

En effet le médecin généraliste sur les données dont il dispose facilement (les antécédents, l'interrogatoire, l'examen clinique, les résultats de l'hémogramme...) est souvent à même d'orienter le diagnostic.

Il peut souvent différencier les patients porteurs de polyglobulies secondaires, des patients porteurs probablement de polyglobulies primitives et alors les adresser dans les services adaptés.

Il peut également juger du risque vasculaire de son patient et de l'urgence à l'adresser en milieu spécialisé.

Dans le cadre de la polyglobulie de Vaquez, l'hématologiste dans la plupart des cas posera formellement le diagnostic sur des données moléculaires (JAK2 positive), donnera les indications thérapeutiques et les modalités de suivi par le médecin généraliste.

Composition du Jury :

Président : **Monsieur le Professeur Ibrahim YAKOUB-AGHA**

Assesseurs : **Monsieur le Professeur Jean-Pierre JOUET**

Madame le Docteur Marie-Pierre NOEL

Monsieur le Docteur Nassir MESSAADI