

UNIVERSITÉ DE LILLE  
**FACULTÉ DE MÉDECINE HENRI WAREMBOURG**  
Année 2021

THÈSE POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT  
DE DOCTEUR EN MÉDECINE

**BILAN DE POLYGLOBULIE : ÉTUDE RÉTROSPECTIVE SUR  
SIX ANS DES PATIENTS REÇUS EN CONSULTATION  
DANS DEUX SERVICES D'HÉMATOLOGIE.  
CORRÉLATION ENTRE LES CARACTÉRISTIQUES INITIALES ET  
LES DIAGNOSTICS ÉTIOLOGIQUES.  
ÉVALUATION DU COÛT DE CES BILANS DIAGNOSTIQUES.**

Présentée et soutenue à huis clos le 16 juin 2021 à 18h au Pôle Formation

**Par Julia HIEULLE**

---

**JURY**

**Président :**

**Monsieur le Professeur Thierry FACON**

**Assesseurs :**

**Monsieur le Professeur Bruno QUESNEL**

**Monsieur le Professeur François GIRODON**

**Monsieur le Docteur Olivier NIBOUREL**

**Directeur de thèse :**

**Monsieur le Docteur Mathieu WÉMEAU**

---

# **AVERTISSEMENT**

« La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs. »



# TABLE DES MATIÈRES

<b>LISTE DES ABRÉVIATIONS .....</b>	<b>18</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES .....</b>	<b>20</b>
<b>RÉSUMÉ.....</b>	<b>22</b>
<b>INTRODUCTION.....</b>	<b>24</b>
<b>I. VOIES DE L'HYPOXIE ET REGULATION DE L'ERYTHROPOÏÈSE .....</b>	<b>24</b>
1. <i>Érythropoïèse normale .....</i>	24
2. <i>Érythropoïétine.....</i>	25
3. <i>Récepteur à l'EPO (Epo-R).....</i>	26
4. <i>Régulation de la synthèse d'EPO via les voies de l'hypoxie.....</i>	27
a. HIFs.....	27
b. PHDs.....	28
c. VHL .....	28
d. Voies de l'hypoxie .....	28
<b>II. DEFINITION D'UNE POLYGLOBULIE .....</b>	<b>29</b>
1. <i>Diagnostic positif d'une polyglobulie : mesure du volume globulaire total .....</i>	30
2. <i>Fausse polyglobulies.....</i>	31
3. <i>Polyglobulies vraies : principales étiologies .....</i>	32
a. Polyglobulies primitives .....	34
b. Polyglobulies secondaires.....	34
c. Polyglobulies idiopathiques .....	34
4. <i>Complications.....</i>	34
<b>III. MALADIE DE VAQUEZ .....</b>	<b>35</b>
1. <i>Définition.....</i>	35
2. <i>Épidémiologie.....</i>	36
3. <i>Physiopathologie .....</i>	36
a. Les Janus Kinases .....	36
b. Mutation JAK2 V617F .....	37

c.	Mutation JAK2 exon 12 .....	38
d.	Mutations additionnelles.....	39
4.	<i>Caractéristiques clinico-biologiques</i> .....	39
a.	Présentation clinique .....	39
b.	Biologie.....	40
c.	Histologie.....	40
5.	<i>Évolution des critères diagnostiques selon la classification OMS</i> .....	41
a.	Classification OMS 2001 .....	41
b.	Classification OMS 2008 .....	42
c.	Classification OMS 2016 .....	43
6.	<i>Pronostic et complications</i> .....	44
a.	Pronostic .....	45
b.	Complications thromboemboliques .....	45
c.	Complications hémorragiques.....	46
d.	Myélofibrose secondaire .....	46
e.	Transformation en leucémie aigue.....	47
7.	<i>Principes thérapeutiques</i> .....	47
<b>IV.</b>	<b>POLYGLOBULIES PRIMITIVES CONGÉNITALES .....</b>	<b>47</b>
1.	<i>Mutation du récepteur à l'EPO</i> .....	47
2.	<i>Mutation de LNK</i> .....	48
<b>V.</b>	<b>POLYGLOBULIES SECONDAIRES .....</b>	<b>48</b>
1.	<i>Les polyglobulies secondaires congénitales</i> .....	48
a.	P50 diminuée .....	48
b.	P50 normale .....	51
2.	<i>Les polyglobulies secondaires acquises</i> .....	53
a.	Situations d'hypoxie .....	53
b.	Production pathologique d'EPO .....	55
c.	Apport exogène .....	55
<b>VI.</b>	<b>PROPOSITION D'ALGORITHMES POUR LE DIAGNOSTIC ET LA PRISE EN CHARGE DES POLYGLOBULIES .....</b>	<b>55</b>
1.	<i>Exploration d'une polyglobulie</i> .....	55
a.	Bilan de 1 <sup>e</sup> intention .....	55

b.	Bilan de 2 <sup>e</sup> intention .....	57
2.	<i>Prise en charge thérapeutique</i> .....	59
a.	Polyglobulie de Vaquez.....	59
b.	Polyglobulies idiopathiques .....	59
c.	Polyglobulies congénitales .....	59
d.	Polyglobulies secondaires acquises.....	60
<b>JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE.....</b>		<b>61</b>
<b>PATIENTS ET MÉTHODES .....</b>		<b>64</b>
<b>I.</b>	<b>OBJECTIFS .....</b>	<b>64</b>
1.	<i>Objectif principal</i> .....	64
2.	<i>Objectifs secondaires</i> .....	64
<b>II.</b>	<b>POPULATION.....</b>	<b>65</b>
1.	<i>Critères d'inclusion</i> .....	65
2.	<i>Critères d'exclusion</i> .....	65
<b>III.</b>	<b>METHODOLOGIE GENERALE.....</b>	<b>66</b>
1.	<i>Sélection des patients</i> .....	66
2.	<i>Sélection des données</i> .....	67
3.	<i>Diagnostic étiologique retenu</i> .....	68
4.	<i>Coût des explorations</i> .....	70
5.	<i>Schéma de l'étude</i> .....	71
<b>IV.</b>	<b>ASPECTS ETHIQUE ET REGLEMENTAIRE .....</b>	<b>72</b>
<b>V.</b>	<b>ANALYSES STATISTIQUES.....</b>	<b>72</b>
<b>RÉSULTATS.....</b>		<b>75</b>
<b>I.</b>	<b>CARACTERISTIQUES DES PATIENTS.....</b>	<b>75</b>
1.	<i>Caractéristiques cliniques</i> .....	76
2.	<i>Caractéristiques biologiques</i> .....	77
a.	Hémogramme de ville .....	77
b.	Hémogramme de consultation .....	77

3.	<i>Biologie moléculaire</i> .....	78
4.	<i>Mesure du volume globulaire total</i> .....	78
<b>II.</b>	<b>DIAGNOSTICS ETIOLOGIQUES RETENUS</b> .....	<b>79</b>
1.	<i>Polyglobulies de Vaquez</i> .....	80
2.	<i>Fausse polyglobulies</i> .....	81
3.	<i>Polyglobulies vraies non Vaquez</i> .....	82
a.	<i>Polyglobulies secondaires</i> .....	82
b.	<i>Polyglobulies constitutionnelles</i> .....	84
c.	<i>Érythrocytoses idiopathiques</i> .....	85
4.	<i>Diagnostic incertain</i> .....	86
5.	<i>Répartition des taux d'hémoglobine et des hématocrites selon le sexe et le diagnostic retenu</i> .....	86
<b>III.</b>	<b>ANALYSES STATISTIQUES</b> .....	<b>89</b>
1.	<i>Objectif principal : polyglobulies vraies versus fausses polyglobulies</i> .....	89
2.	<i>Objectifs secondaires</i> .....	92
a.	<i>Polyglobulies de Vaquez vs polyglobulies vraies non Vaquez</i> .....	92
b.	<i>Comparaisons des fausses polyglobulies prouvées avec les fausses polyglobulies présumptives et des polyglobulies secondaires prouvées avec les polyglobulies secondaires présumptives</i> .....	95
c.	<i>Comparaison des taux d'hémoglobine et des hématocrites en laboratoire de ville et en consultation</i> .....	97
<b>IV.</b>	<b>ÉVALUATION DU COUT DES EXPLORATIONS</b> .....	<b>98</b>
1.	<i>Polyglobulie de Vaquez</i> .....	100
2.	<i>Polyglobulies secondaires</i> .....	100
3.	<i>Érythrocytoses idiopathiques</i> .....	101
4.	<i>Polyglobulies constitutionnelles</i> .....	101
5.	<i>Fausse polyglobulies</i> .....	102
	<b>DISCUSSION</b> .....	<b>104</b>
	<b>CONCLUSION</b> .....	<b>116</b>
	<b>ANNEXES</b> .....	<b>118</b>

<b>ANNEXE 1 : PRISE EN CHARGE THERAPEUTIQUE DE LA POLYGLOBULIE DE VAQUEZ.....</b>	<b>118</b>
<b>ANNEXE 2 : AUTORISATION DE LA CNIL.....</b>	<b>128</b>
<b>ANNEXE 3 : NOTE D'INFORMATION. ....</b>	<b>130</b>
<b>ANNEXE 4 : COUT DES DIFFERENTES EXPLORATIONS.....</b>	<b>133</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....</b>	<b>134</b>

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

BOM : biopsie ostéomédullaire.

BPG : Biphosphoglycérate.

BPGM : Biphosphoglycérmutase.

CHIP : *Clonal Hematopoiesis of Indeterminate Potential* ou Hématopoïèse Clonale de Signification Indéterminée.

CO : monoxyde de carbone.

CSH : cellules souches hématopoïétiques.

EPO : érythropoïétine.

Epo-R : récepteur à l'érythropoïétine.

HIFs : *Hypoxia Inducible Factors* ou Facteurs Induits par l'Hypoxie.

HU : Hydroxyurée

IFN $\alpha$ -2a : Interféron  $\alpha$  2a recombinant

IMC : indice de masse corporelle.

JAK : Janus Kinase.

LAM : leucémie aiguë myéloïde.

MetHb : méthémoglobine.

MFP : myélofibrose primitive.

MFS : myélofibrose secondaire.

MGT : masse globulaire totale.

NGS : *Next Generation Sequencing*.

NMP : néoplasie myéloproliférative.

O<sub>2</sub> : oxygène.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

P50 : pression partielle en oxygène pour laquelle 50% de l'hémoglobine est saturée en oxygène.

PegIFN $\alpha$ -2a : Interféron  $\alpha$  2a pégylé.

PHD : *Prolyl Hydroxylase Domain*.

PV : polyglobulie de Vaquez.

SAS : syndrome d'apnée du sommeil.

SMP : syndrome myéloprolifératif.

TE : thrombocythémie essentielle.

VAF : *Variant Allele Frequency* ou taux d'allèle muté.

VG : volume globulaire.

VGT : volume globulaire total.

VP : volume plasmatique.

## LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES

	Titre des figures	Page
<b>Figure 1</b>	Érythropoïèse normale.	25
<b>Figure 2</b>	Activation du récepteur à l'érythropoïétine et des voies de signalisation sous-jacentes.	26
<b>Figure 3</b>	Voies de l'hypoxie et synthèse d'érythropoïétine.	29
<b>Figure 4</b>	Représentation schématique du sang normal et des vraies et fausses polyglobulies.	32
<b>Figure 5</b>	Représentation schématique de la structure primaire des JAK, avec leurs domaines FERM, SH2-like, pseudokinase et kinase	36
<b>Figure 6</b>	Exploration d'une polyglobulie.	58
<b>Figure 7</b>	Schéma de l'étude.	71
<b>Figure 8</b>	Répartition des diagnostics finaux.	79
<b>Figure 9</b>	Répartition des taux d'hémoglobine chez les hommes en fonction du diagnostic final.	87
<b>Figure 10</b>	Répartition des hématocrites chez les hommes en fonction du diagnostic final.	87
<b>Figure 11</b>	Répartition des taux d'hémoglobine chez les femmes en fonction du diagnostic final.	88
<b>Figure 12</b>	Répartition des hématocrites chez les femmes en fonction du diagnostic final.	89
<b>Figure 13</b>	Distribution des taux d'hémoglobine en consultation.	98
<b>Figure 14</b>	Distribution des hématocrites en consultation.	98
<b>Figure 15</b>	Évaluation du coût des explorations en fonction du bilan diagnostique.	103
<b>Figure 16</b>	Proposition d'algorithme de prise en charge initiale d'un patient adressé pour une suspicion de polyglobulie.	115
<b>Figure 17</b>	Algorithme de prise en charge de la polyglobulie de Vaquez selon les recommandations de l'ELN 2018.	127

	<b>Titre des tableaux</b>	<b>Page</b>
<b>Tableau 1</b>	Étiologies des polyglobulies vraies.	33
<b>Tableau 2</b>	Critères OMS 2001 de la Maladie de Vaquez.	42
<b>Tableau 3</b>	Critères OMS 2008 de la Maladie de Vaquez.	43
<b>Tableau 4</b>	Critères OMS 2016 de la Maladie de Vaquez.	44
<b>Tableau 5</b>	Caractéristiques des patients.	76
<b>Tableau 6</b>	Répartition des diagnostics finaux.	79
<b>Tableau 7</b>	Caractéristiques des polyglobulies de Vaquez.	80
<b>Tableau 8</b>	Caractéristiques des fausses polyglobulies.	82
<b>Tableau 9</b>	Caractéristiques des polyglobulies secondaires.	83
<b>Tableau 10</b>	Caractéristiques des érythrocytoses idiopathiques	85
<b>Tableau 11</b>	Répartition des examens réalisés pour les érythrocytoses idiopathiques.	86
<b>Tableau 12</b>	Régression logistique univariée et multivariée comparant vraies et fausses polyglobulies.	90
<b>Tableau 13</b>	Analyse multivariée	91
<b>Tableau 14</b>	Comparaison des polyglobulies de Vaquez et des polyglobulies vraies non Vaquez.	93
<b>Tableau 15</b>	Comparaison des polyglobulies de Vaquez et des polyglobulies secondaires.	94
<b>Tableau 16</b>	Comparaison des fausses polyglobulies présomptives avec les fausses polyglobulies prouvées et des polyglobulies secondaires présomptives avec les polyglobulies secondaires prouvées.	96
<b>Tableau 17</b>	Comparaison des taux d'hémoglobine et des hématocrites en laboratoire de ville et en consultation.	97
<b>Tableau 18</b>	Nombre et pourcentage d'examens réalisés en fonction du diagnostic établi.	99
<b>Tableau 19</b>	Coût total des explorations et coût moyen par patient en fonction du diagnostic étiologique retenu.	100

# **RÉSUMÉ**

## **Contexte** :

L'exploration d'une polyglobulie est un motif fréquent de consultation auprès des hématologues. Des algorithmes pour la hiérarchisation des examens utiles pour ces bilans diagnostiques sont proposés, mais ils ne définissent pas les valeurs initiales d'hémoglobine et d'hématocrite justifiant des explorations chez des patients souvent asymptomatiques. Les seuils retenus par l'OMS 2016 pour la polyglobulie de Vaquez (PV) sont volontairement bas pour ne pas omettre de diagnostic. La rentabilité de ces bilans et la répartition des diagnostics établis ne sont pas connues.

## **Méthode** :

Nous avons recueilli de façon rétrospective les données des patients adressés pour bilan de polyglobulie dans les services d'Hématologie du CHU de Lille et du CH de Roubaix entre le 01/01/15 et le 31/10/20. Nous avons relevé les données cliniques et biologiques initiales, les résultats des explorations réalisées et les diagnostics finaux établis. Nous avons corrélé statistiquement les diagnostics finaux aux données initiales, et évalué le coût des explorations suivant le profil des patients.

## **Résultats** :

605 patients ont été inclus dans l'étude. Les diagnostics suivants étaient retenus : 74 PV (12%) ; 112 polyglobulies vraies non Vaquez (18%) correspondant à 51 polyglobulies secondaires (8%), 5 polyglobulies constitutionnelles (1%), 56 érythrocytoses idiopathiques (9%) ; 127 fausses polyglobulies (21%). 276 diagnostics ne pouvaient être classés de façon formelle en l'absence de mesure du volume globulaire total isotopique (VGT), mais le diagnostic de PV était exclu pour ces patients et une orientation vers une polyglobulie secondaire ou une fausse polyglobulie était suspectée dans la moitié des cas. On relevait des valeurs significativement plus

basses de l'hémoglobine et de l'hématocrite sur les hémogrammes réalisés en consultation comparativement aux bilans de ville. Les facteurs prédictifs de façon indépendante de polyglobulie vraie étaient des valeurs plus élevées de l'hématocrite, la thrombocytose et une ferritinémie basse. Apparaissaient également significatifs en analyse univariée comme prédictifs de PV : le sexe féminin, un prurit aquagénique, des signes d'hyperviscosité, une hyperleucocytose, une thrombocytose, une EPO sérique abaissée, une ferritinémie abaissée, une splénomégalie. Le coût total moyen des explorations était de 267€ pour aboutir au diagnostic de PV, 600€ pour les polyglobulies secondaires et 480€ pour les fausses polyglobulies.

**Conclusion :**

Parmi les patients adressés pour un bilan de polyglobulie, le diagnostic de PV n'était retenu que pour une faible proportion des patients ; le diagnostic était possible quels qu'étaient le taux d'hémoglobine et l'hématocrite. L'augmentation de l'hématocrite, la thrombocytose et la ferritine abaissée sont prédictifs d'une polyglobulie vraie. La réalisation précoce au cours du bilan d'une mesure du VGT paraît utile afin d'éliminer une fausse polyglobulie et limiter le coût des explorations.

# INTRODUCTION

## I. Voies de l'hypoxie et régulation de l'érythropoïèse

### 1. Érythropoïèse normale

L'érythropoïèse est l'ensemble des mécanismes permettant d'aboutir à la production constante et régulée des globules rouges. Elle a lieu dans la moelle osseuse, sous la dépendance principale d'une hormone : l'érythropoïétine (ou EPO) (1). Elle débute par une cellule souche multipotente (CD34+) qui deviendra, après 28 jours, une hématie mature ou érythrocyte, capable d'assurer le transport de l'oxygène vers les différents tissus. La durée de vie moyenne d'un globule rouge est de 120 jours.

#### Les différentes étapes de l'érythropoïèse :

La cellule souche hématopoïétique (CSH) donne naissance à des **progéniteurs érythroblastiques** :

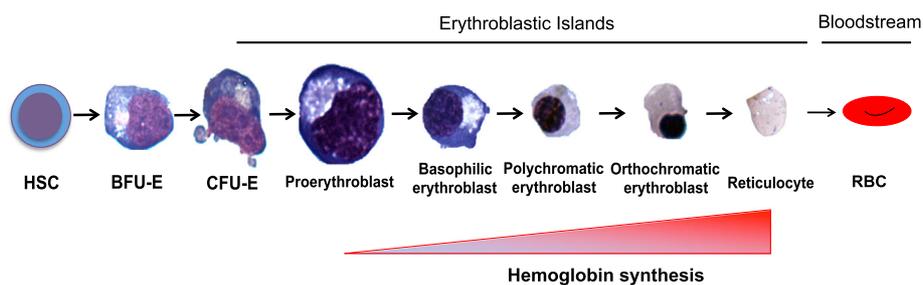
- Les BFU-E (Burst Forming Unit – Erythroids), précoces, peu ou pas sensibles à l'EPO.
- Les CFU-E, plus tardifs, qui expriment de nombreux récepteurs à l'EPO, et y sont donc très sensibles.

Les progéniteurs sont capables de proliférer et de se différencier mais, à l'inverse de la CSH, ils ont perdu leur propriété d'auto-renouvellement.

La différenciation des CFU-E va aboutir aux **précurseurs érythroblastiques** : ceux-ci sont désormais incapables de proliférer et vont se diviser pour se différencier en cellules matures. Le premier précurseur est le proérythroblaste, qui se différencie successivement en érythroblaste basophile puis polychromatophile et acidophile. On observe au cours de cette différenciation une synthèse progressive d'hémoglobine, une diminution de la taille des cellules et une condensation du noyau, qui à terme

aboutira à une énucléation. Après expulsion de son noyau, l'érythroblaste acidophile donne naissance dans le sang au **réticulocyte**.

L'ultime étape de l'érythropoïèse consiste en la maturation du réticulocyte en **érythrocyte** ou **hématie** : c'est à ce stade que le globule rouge va acquérir sa forme biconcave et circuler dans le sang avant d'être détruit, au bout de 120 jours, par les macrophages (2).



**Figure 1 : schéma de l'érythropoïèse normale** : de la cellule souche hématopoïétique au globule rouge. Zivot et al, 2018 (2).

L'érythropoïèse est étroitement régulée par l'EPO, mais aussi par des facteurs de transcription tels que GATA 1, qui intervient notamment dans la régulation du récepteur à l'EPO, ainsi que GATA 2 (3).

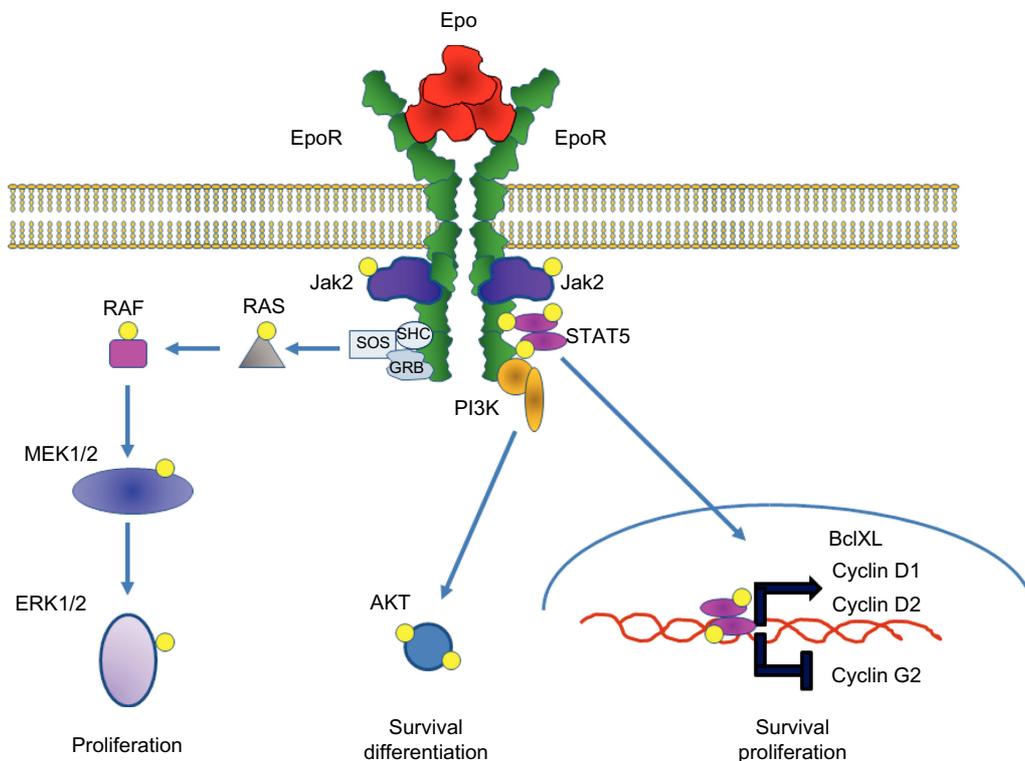
## 2. Érythropoïétine

L'érythropoïétine (EPO) est une glycoprotéine constituée de 165 acides aminés (4), dont la principale fonction est de réguler l'apport d'oxygène vers les différents tissus. Son gène, situé sur le chromosome 7q22.1, est sous la dépendance de nombreux facteurs de transcription. Au cours de l'embryogenèse, l'EPO est essentiellement produite au niveau des hépatocytes fœtaux. Après la naissance, elle est surtout synthétisée par les cellules rénales, en réponse à une hypoxie tissulaire ou une anémie. C'est la liaison de l'EPO sur son récepteur, exprimé à la surface des progéniteurs érythroblastiques, qui entraîne la stimulation de l'érythropoïèse (1). Ainsi,

une augmentation de la concentration d'EPO circulante sera responsable d'une érythropoïèse accrue, donc d'une augmentation du nombre de globules rouges dans le sang, tandis qu'une diminution de la concentration d'EPO mènera à une apoptose des précurseurs érythroblastiques.

### 3. Récepteur à l'EPO (Epo-R)

Le récepteur à l'EPO (Epo-R) est une glycoprotéine membranaire associée à une tyrosine kinase (5). Il est encodé par un gène situé sur le chromosome 19, et composé d'un domaine extracellulaire, d'une partie transmembranaire et d'un domaine cytoplasmique associé à la tyrosine kinase JAK2. La fixation de l'EPO sur son récepteur entraîne l'activation de plusieurs voies de signalisation, telles que la voie JAK/STAT, la voie PI3K/AKT et la voie SHC/MAPK.



**Figure 2 : activation du récepteur à l'EPO et des voies de signalisation sous-jacentes** : l'activation de l'EpoR par des agents stimulant l'érythropoïèse entraîne une cascade d'activation des voies de signalisation JAK/STAT, PI3K/AKT, RAS/RAF/MEK/ERK. Elliot et al, 2012 (1)

La liaison de l'EPO à son récepteur induit un changement dans la conformation de celui-ci (homodimérisation) et une activation de la tyrosine kinase JAK2 (6). JAK2 va ainsi s'autophosphoryler au niveau des résidus Y1007 et 1008, entraînant une transphosphorylation des tyrosines de la partie intracytoplasmique du récepteur. Ceci permet le recrutement de molécules impliquées dans les voies de signalisation STAT (principalement STAT5 dans le cas du récepteur à l'EPO), MAPK et PI3K. La phosphorylation de STAT5 conduit à son homodimérisation et sa migration vers le noyau où elle agira en tant que facteur de transcription sur des gènes cibles, entraînant la survie et la prolifération cellulaire. La voie MAPK agit sur la prolifération cellulaire, est activée par une protéine du récepteur (GRB2) qui va se lier à SOS déclenchant l'activation de la voie RAS/RAF/MEK/ERK. Enfin, l'activation de la voie PI3K/AKT favorise elle aussi la survie et la différenciation cellulaire.

#### 4. Régulation de la synthèse d'EPO via les voies de l'hypoxie

En réponse à une situation d'hypoxie, les facteurs induits par l'hypoxie (HIFs) induisent une cascade d'activations, qui aboutit à terme, à une augmentation d'expression du gène de l'EPO, donc à sa production. Différentes protéines sont impliquées dans les voies de l'hypoxie :

##### a. HIFs

Les facteurs induits par l'hypoxie ou *Hypoxia-Inducible Factors* ou HIFs sont une famille de protéines ayant un rôle majeur dans le contrôle de la réponse cellulaire à l'hypoxie (3,7). Il s'agit de molécules hétérodimères comprenant deux sous-unités :

- La sous-unité  $\beta$  ou ARNT (*Aryl Hydrocarbon Receptor Nuclear Translocator*), exprimée de manière constitutive.

- La sous-unité  $\alpha$ , labile, constamment synthétisée et dégradée en situation de normoxie.

On distingue trois isoformes de HIF $\alpha$  : HIF1 $\alpha$ , HIF2 $\alpha$  et HIF3 $\alpha$ . HIF2 $\alpha$  est la principale isoforme intervenant dans la régulation de l'expression d'EPO.

#### b. PHDs

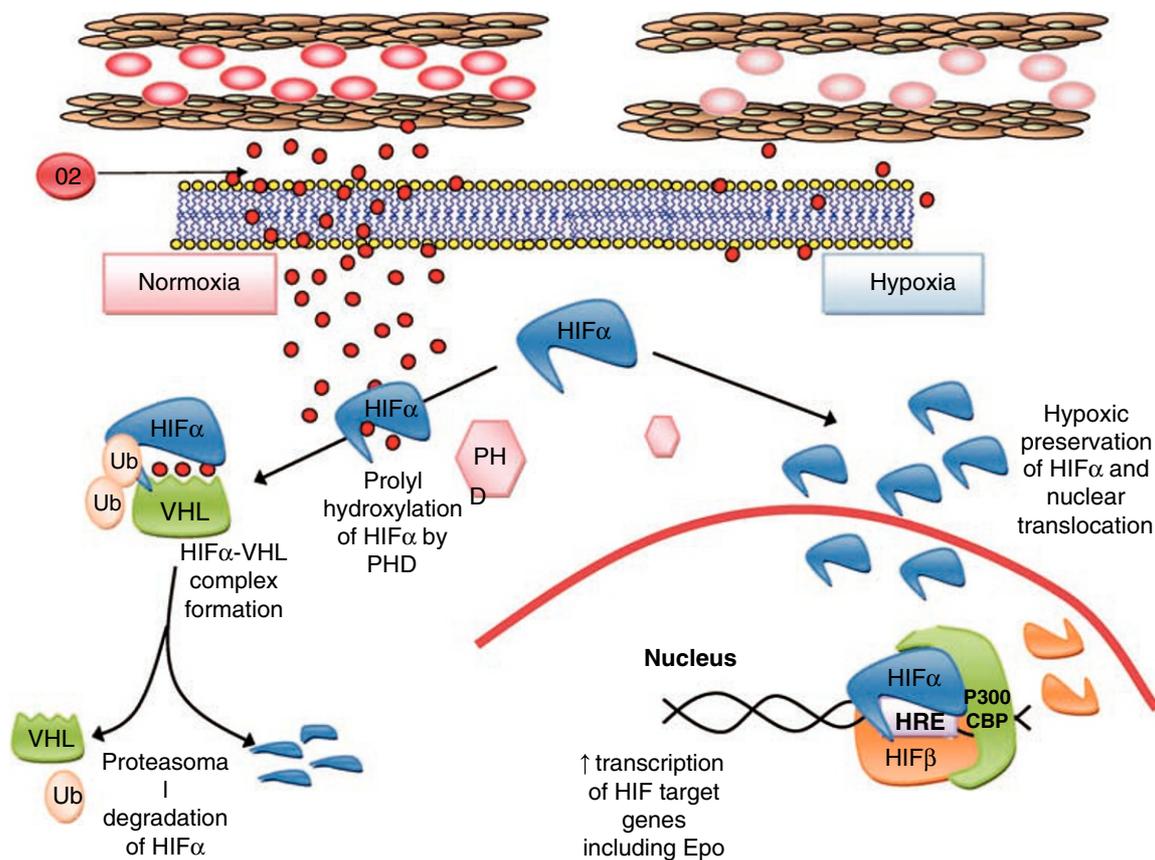
La dégradation des sous-unités HIF $\alpha$  fait intervenir des protéines *Prolyl Hydroxylase Domain* ou PHDs, encodées par le gène PHD. On en différencie trois types : PHD1, PHD2 et PHD3, avec une séquence similaire au niveau des domaines C-terminaux, mais des domaines N-terminaux, une localisation cellulaire et des modèles d'expression tissulaire bien différents. Chacune des PHDs possède donc une fonction distincte. PHD2 (également appelée EGLN1) est la protéine la plus impliquée dans la dégradation des HIFs, par un mécanisme d'hydroxylation de deux résidus Proline spécifiques (3).

#### c. VHL

La protéine von Hippel-Lindau ou pVHL est encodée par le gène suppresseur de tumeur VHL. Elle intervient dans les dernières étapes de la voie de l'hypoxie, en dégradant HIF2 $\alpha$  via un mécanisme d'ubiquitination (en association à l'E3 ubiquitin kinase).

#### d. Voies de l'hypoxie

En situation de normoxie, la sous-unité  $\alpha$  du facteur inductible de l'hypoxie (HIF2) est hydroxylée par l'enzyme PHD2. Cette hydroxylation permet la dégradation de HIF2 par VHL, via un mécanisme d'ubiquitination.



**Figure 3 : voies de l'hypoxie et synthèse d'EPO.** Patnaik et Tefferi, 2009 (7).

A l'inverse, en situation d'hypoxie, l'hydroxylation est inhibée, la sous-unité  $\alpha$  de HIF2 va se complexer à la sous-unité  $\beta$ , et stimuler la synthèse d'EPO par activation du gène de l'EPO. L'EPO, en se liant à son récepteur à la surface des progéniteurs érythroblastiques, va alors activer des gènes à l'origine de la prolifération cellulaire et entraîner une polyglobulie.

## II. Définition d'une polyglobulie

Une polyglobulie ou érythrocytose correspond à une augmentation de la quantité totale de globules rouges dans le sang. Elle se traduit généralement sur l'hémogramme par une augmentation du taux d'hémoglobine (quantité d'hémoglobine contenue dans 100 ml de sang) et/ou de l'hématocrite (volume occupé par les globules rouges dans le sang par rapport au volume total de sang). Des débats persistent cependant quant à la fiabilité de ces deux paramètres. Pour définir s'il existe une réelle augmentation de

la masse ou du volume globulaire, une mesure isotopique doit être réalisée (8). En effet, cet examen est le seul à pouvoir discriminer les polyglobulies vraies avec excès du volume globulaire, des fausses polyglobulies dues à une diminution du volume plasmatique (9). De la même façon, il permet de distinguer une anémie vraie d'une fausse anémie par hémodilution.

L'élévation du taux d'hémoglobine ou de l'hématocrite reste néanmoins le premier élément d'alerte quant à la possibilité d'une polyglobulie. Les recommandations anglaises se basent plutôt sur l'hématocrite, qui serait un meilleur indicateur d'une augmentation de la masse globulaire (10). En effet, un hématocrite très augmenté rend la probabilité d'une véritable polyglobulie plus élevée, et il a été démontré qu'un hématocrite au-delà de 60% chez l'homme ou 56% chez la femme est toujours associé à une vraie polyglobulie, rendant inutile au-delà de ces seuils la réalisation d'une mesure isotopique du volume globulaire total pour affirmer une polyglobulie vraie (11). Il n'est pas déterminé de valeur seuil au-delà de laquelle il est justifié de rechercher une polyglobulie vraie. Les valeurs habituellement admises comme suspectes (et correspondant aux normes hautes des laboratoires) se situent généralement autour de 52% chez l'homme et 48% chez la femme. On peut observer néanmoins des variations significatives de ces valeurs « normales » entre laboratoires. Il n'y a pas de parfaite reproductibilité de la mesure de l'hématocrite pour un même patient lors de deux mesures différentes. Enfin, des polyglobulies vraies peuvent être observées pour des valeurs de l'hématocrite inférieures à ces seuils (12).

#### 1. Diagnostic positif d'une polyglobulie : mesure du volume globulaire total

La mesure du volume globulaire total (VGT) (ou masse globulaire totale (MGT)) est réalisée en médecine nucléaire, avec une très faible irradiation. Autrefois, elle était

rapportée au poids corporel total (ml/kg), mais ces mesures n'étaient pas fiables chez les sujets obèses. On mesure désormais la masse globulaire totale via une formule de prédiction de masse globulaire normale en utilisant le poids et la taille, en comparaison à la population normale (13).

Ainsi, afin de calculer le volume globulaire (VG), les hématies sont marquées par du chrome radioactif ( $^{51}\text{Cr}$ ) ou par le Technétium  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  (cependant moins fiable en raison d'une élution importante). La mesure du volume globulaire est couplée à une mesure du volume plasmatique (VP). Pour cela on injecte de l'albumine marquée par l'iode  $^{125}\text{I}$ . Le volume de sang total représente la somme du VG et du VP (9). Le VGT est ensuite exprimé par rapport au volume globulaire théorique d'un sujet « normal » de même surface corporelle. Ainsi, un VGT strictement supérieur à 125% de la valeur théorique pose le diagnostic de polyglobulie vraie.

## 2. Fausses polyglobulies

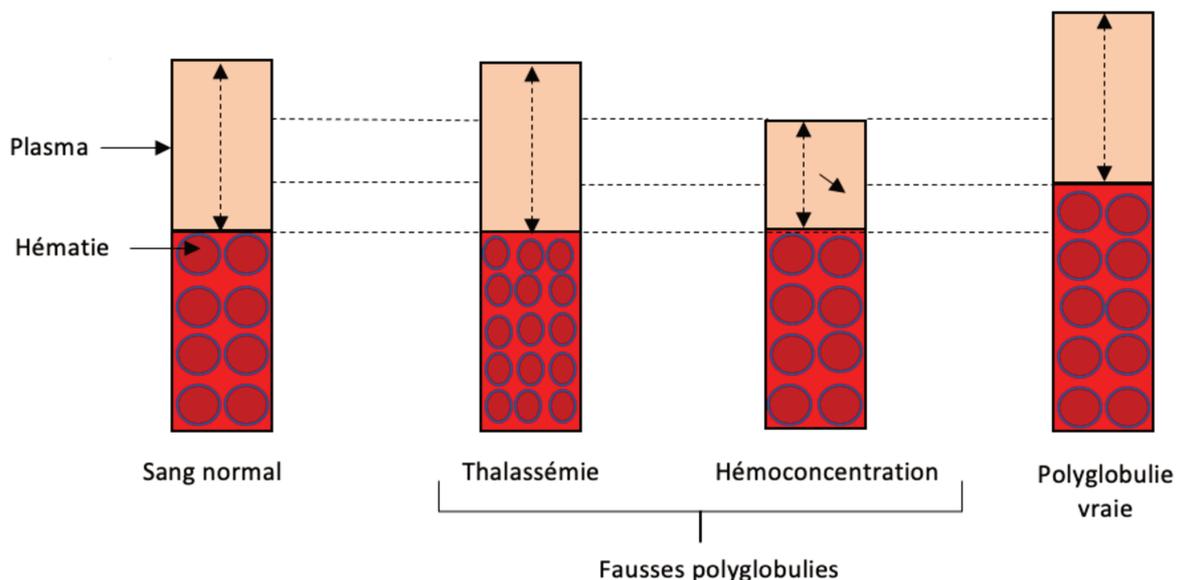
On peut se trouver devant une augmentation de l'hématocrite et/ou du taux d'hémoglobine avec cependant un VGT isotopique restant dans une valeur « normale », c'est-à-dire une valeur attendue pour une personne de même corpulence (entre 75 et 125% d'une valeur théorique). On parle alors de fausse polyglobulie.

La fausse polyglobulie correspond de fait généralement à une situation d'hémoconcentration. Celle-ci peut se voir dans différentes situations cliniques ou être physiologique pour certains patients.

**Thalassémie hétérozygote :** elle s'accompagne d'une microcytose avec augmentation isolée du nombre d'hématies, sans augmentation de la masse globulaire. L'origine géographique, les antécédents familiaux et l'électrophorèse de l'hémoglobine confortent le diagnostic.

**Hémoconcentration** : les patients déshydratés (diurétiques, grands brûlés, réanimation etc.) ont une augmentation artificielle de l'hématocrite par diminution du volume plasmatique.

**État de pléthore ou syndrome de Gaisbock** : il s'agit classiquement d'hommes d'âge moyen, avec multiples facteurs de risque cardiovasculaires (hypertension artérielle, obésité). On retrouve également une diminution du volume plasmatique sans augmentation de la masse globulaire. Le risque thrombotique est lié aux facteurs de risque cardiovasculaire.



**Figure 4 : représentation schématique du sang normal et des vraies et fausses polyglobulies**, d'après le Pr Girodon, Exploration d'une polyglobulie, cours de DES 2018 (14).

### 3. Polyglobulies vraies : principales étiologies

Les causes d'érythrocytoses ou polyglobulies vraies sont nombreuses. La polyglobulie de Vaquez reste un diagnostic rare (7,15). Une fois le caractère « vrai » de la polyglobulie établi, on distingue (8) :

- Les polyglobulies primitives, caractérisées par un dysfonctionnement au niveau de la moelle osseuse (érythropoïèse anormale).

- Les polyglobulies secondaires (érythropoïèse normale).
- Les polyglobulies idiopathiques également appelées érythrocytoses pures, correspondant à des vraies polyglobulies dont le diagnostic étiologique est resté négatif.

Les polyglobulies primitives ou secondaires peuvent être congénitales ou acquises.

<b>Primitives</b>	<u>Acquise</u> : polyglobulie de Vaquez. <u>Congénitale</u> : Mutation du récepteur à l'EPO.		
<b>Secondaires</b>	Congénitales	P50 diminuée	- Hémoglobine hyperaffine. - Déficit en bisphosphoglycerate mutase. - Méthémoglobinémie.
		P50 normale	- Mutation de VHL. - Mutation de PHD2. - Mutation de HIF-2 $\alpha$ .
	Acquises ou médiées par EPO	Situation d'hypoxie	<u>Respiratoire</u> : - Insuffisance respiratoire chronique. - Shunt Droite/Gauche. - Intoxication au monoxyde de carbone (CO). - Tabagisme. - Syndrome d'hypoventilation/syndrome d'apnée du sommeil (SAS).
			<u>Rénale</u> : - Sténose de l'artère rénale. - Insuffisance rénale terminale. - Hydronéphrose. - Polykystose rénale. - Polyglobulie du transplanté.
		Production pathologique d'EPO	<u>Tumorale</u> : - Carcinome hépatocellulaire (CHC). - Cancer rénal. - Hémangioblastome cérébelleux. - Méningiome. - Adénome/carcinome parathyroïdien. - Phéochromocytome. - Leïomyome utérin.
	Apport exogène/médicamenteux	Administration d'EPO. Androgènes.	
<b>Idiopathiques</b>			

**Tableau 1 : étiologies des polyglobulies vraies.** D'après Patnaik et Tefferi, 2009 (7), McMullin, 2008 (8).

#### a. Polyglobulies primitives

Les polyglobulies primitives sont avant tout représentées par la Maladie de Vaquez (*Polycythemia Vera*), polyglobulie acquise caractérisée par une production excessive de globules rouges au niveau de la moelle osseuse.

Parmi les étiologies de polyglobulies primitives congénitales, on retiendra essentiellement les mutations du récepteur à l'EPO ou de LNK.

#### b. Polyglobulies secondaires

Elles sont classiquement divisées en deux groupes, selon leur mécanisme congénital ou acquis. Parmi les érythrocytoses congénitales, on distinguera les érythrocytoses associées à une diminution de la pression partielle en oxygène pour laquelle 50% de l'hémoglobine est saturée en oxygène (P50), des érythrocytoses avec une P50 normale (7).

#### c. Polyglobulies idiopathiques

On parle de polyglobulie idiopathique en présence d'une polyglobulie vraie, confirmée sur la mesure du VGT, sans étiologie retrouvée lors du bilan. Il s'agit d'un diagnostic d'exclusion. Elles concernent plus fréquemment les hommes (16).

### 4. Complications

La principale crainte, en présence d'une polyglobulie, est la formation de thrombose, en particulier pour les patients atteints de polyglobulie de Vaquez (PV). Le risque thrombotique est néanmoins variable en fonction de l'étiologie de la polyglobulie. C'est pourquoi toute élévation significative de l'hématocrite justifie d'un bilan afin de rechercher ou éliminer un syndrome myéloprolifératif.

La polyglobulie vraie, qu'elle soit primitive ou secondaire, s'accompagne d'une augmentation du volume globulaire, mais le volume plasmatique n'évolue pas de la même manière selon l'étiologie. S'il est habituellement augmenté dans la PV, pouvant sous-estimer l'hématocrite, il peut ne pas être augmenté pour les polyglobulies secondaires.

Classiquement, le risque thrombotique est bien documenté pour la PV et la polyglobulie de Chuvash associée à des mutations de VHL (17), mais moins bien établi pour les autres causes de polyglobulies. L'augmentation de l'hématocrite n'est en effet pas à elle seule responsable du risque thrombotique.

### **III. Maladie de Vaquez**

#### **1. Définition**

Décrite pour la première fois en 1892 par Vaquez (18), la Polyglobulie de Vaquez (PV) ou Maladie de Vaquez est une maladie clonale touchant la CSH. Elle appartient à la famille des syndromes myéloprolifératifs (SMP) ou néoplasies myéloprolifératives (NPM), classiquement divisés en deux groupes :

- Les SMP Phi positif : leucémie myéloïde chronique.
- Les SMP Phi négatif : PV, thrombocytémie essentielle (TE) et myélofibrose primitive (MFP) pour les plus fréquents.

Il s'y ajoute d'autres pathologies plus rares, telles que la leucémie à neutrophiles chronique, la leucémie à éosinophiles et les SMP inclassables.

La conséquence de cette maladie consiste en une production excessive de globules rouges dans le sang et la moelle, associée souvent à un excès de leucocytes et/ou de plaquettes. Ces anomalies sont secondaires à une hyperactivation de la voie de signalisation JAK/STAT, causée par des mutations du gène Janus kinase 2 (JAK2).

## 2. Épidémiologie

Selon plusieurs registres européens, l'incidence estimée de la PV est comprise entre 0,4 et 2,8 pour 100 000 habitants par an, avec une légère prédominance masculine (ratio de 1 à 1,2) (19,20), et une prévalence de 1/3300 patients (21). L'âge médian est d'environ 65 ans (22). La maladie peut néanmoins survenir à tout âge, car l'expression de JAK2 V617F est indépendante de l'âge, mais survient plutôt à un âge plus jeune chez la femme (23,24).

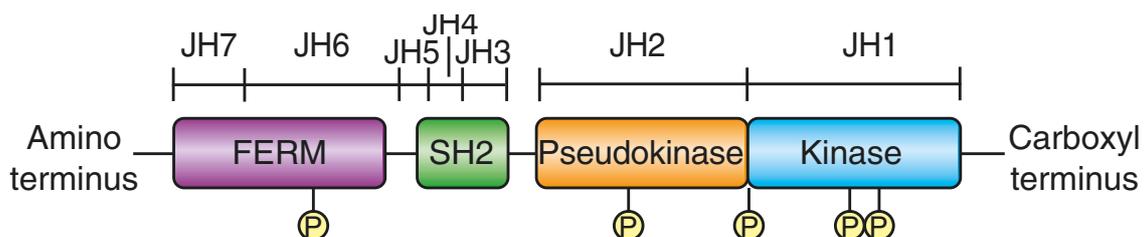
## 3. Physiopathologie

### a. Les Janus Kinases

#### Généralités :

Les Janus Kinases (JAK) sont une famille de protéines cytoplasmiques à activité tyrosine-kinase (25). Il en existe quatre types : JAK1, JAK2, JAK3 et tyk2 (6). Chacune de ces protéines est composée de sept domaines, qui présentent des similarités de séquences, appelés JH1 à JH7 (JAK homology). Ceux-ci sont organisés en quatre grands domaines (26) :

- Un domaine N-terminal FERM, responsable de la liaison de la protéine JAK aux récepteurs cytokiniques.
- Un domaine SH2 « like » (Src-homology-2).
- Un domaine pseudokinase (Jak homology-2, JH2), qui régule l'activité de JH1.
- Un domaine kinase C-terminal (JH1), contenant le domaine de liaison à l'ATP.



**Figure 5 : représentation schématique de la structure primaire des JAK, avec leurs domaines FERM, SH2-like, pseudokinase et kinase.** Yamaoka et al, 2004 (25).

## JAK 2 :

Chaque protéine JAK possède une fonction distincte. JAK 2 est une tyrosine kinase associée à des récepteurs cytokiniques (EPO, hormone de croissance (GH), thrombopoïétine (TPO), GCSF) (25). Le gène codant cette protéine est situé sur le chromosome 9 au locus 9p24.1.

### b. Mutation JAK2 V617F

Avant 2005, la physiopathologie des SMP était peu connue. La découverte de la mutation JAK2 en 2005 a marqué un tournant majeur dans leur prise en charge, permettant une nouvelle classification moléculaire de ces maladies et de nouvelles approches thérapeutiques (27). Il s'agit d'une mutation somatique récurrente de l'ADN remplaçant une Guanine par une Thymine sur le nucléotide 1849 de l'exon 14 de JAK2, ce qui entraîne la substitution d'une Valine par une Phénylalanine sur le codon 617 (JAK2V617F) du domaine pseudokinase JH2 de la protéine JAK2 (28).

Il en résulte une rigidification de l'hélice alpha C du domaine JH2, qui va favoriser la transphosphorylation de JH1, entraînant une activation constitutive de JAK2 (6). Cela conduit à une dérégulation de la voie JAK2/STAT, des voies de signalisation d'aval, et donc une prolifération cellulaire incontrôlée. Cette mutation n'est pas exclusive à la PV et est retrouvée dans environ 70% des SMP (28) :

- 95% des PV.
- 50-60% des TE et MFP.

Elle est plus fréquemment décrite à l'état homozygote dans la PV ou la MFP et hétérozygote dans la TE (29). L'homozygotie ferait suite à une recombinaison mitotique sur le bras court du chromosome 9 (perte d'hétérozygotie ou 9pLOH) (30). On peut quantifier la fraction d'allèle muté (*Variant Allele Frequency* ou VAF) dans les

granulocytes ; celle-ci est définie par le ratio d'allèle muté sur le non muté. Elle est variable, avec un seuil de détection allant de 1 à 100%, généralement plus élevée dans la PV que dans la TE. La mutation JAK2 V617F peut également être retrouvée dans la population normale, avec des seuils de détection inférieurs à 1%. C'est une des plus fréquentes mutations de l'hématopoïèse clonale liée à l'âge (CHIP) (31).

### c. Mutation JAK2 exon 12

Un séquençage complet de tous les exons de JAK2 a permis la découverte en 2007 de mutations « gain de fonction » de JAK2 au niveau de l'exon 12 chez 3 à 4% des patients JAK2 V617F négatifs (32). Ces mutations consistent en des substitutions, délétions ou duplications ; elles sont principalement retrouvées à l'état hétérozygote, et surviennent dans une région adjacente au domaine pseudokinase, s'étendant des résidus 536 à 547. La plus fréquente d'entre elle est la délétion N542-E543 (23% des cas). Les autres mutations les plus décrites sont la délétion E543-D544 (11% des cas), la mutation F537-K539delinsL (10% des cas) et la substitution d'une leucine par une lysine en position 539 (K539L – 10% des cas) (28). La fraction d'allèle muté dans les granulocytes peut être basse et requiert des techniques spécifiques : elle n'est pas réalisée en routine. Cliniquement, la mutation de l'exon 12 survient chez des patients plus jeunes, avec un sex-ratio à 1, et un phénotype plutôt « érythrocytaire », c'est-à-dire une augmentation plus importante de l'hématocrite et du taux d'hémoglobine sans augmentation du taux de plaquettes et de leucocytes (33). On n'observe cependant pas de différence en termes de complications (survenue de thrombose, myélofibrose secondaire ou leucémie aiguë) (34,35). Sur le plan histologique, la moelle est hypercellulaire pour l'âge, avec une hyperplasie de la lignée érythroïde (36). La lignée mégacaryocytaire est plus souvent normale.

Cette mutation n'est classiquement pas retrouvée dans la TE mais peut se retrouver dans les myélofibroses secondaires ou LAM post-PV.

#### d. Mutations additionnelles

De nombreuses études s'intéressent désormais à la possibilité de mutations additionnelles intervenant dans la physiopathologie de la PV. Dans une étude de 2016 chez des patients atteints de PV, une recherche en biologie moléculaire par *Next Generation Sequencing* (NGS) sur un panel de 27 gènes a retrouvé la présence de mutations additionnelles chez 53% des patients : elles concernaient des régulateurs épigénétiques (DNMT3A, TET2, ASXL1), du splicéosome/d'épissage (SF3B1, SRSF2 et U2AF1), des enzymes métaboliques (IDH1/2) et des suppresseurs de tumeur (TP53). Les mutations les plus fréquentes, après JAK2 V617F, sont celles d'ASXL1 et TET2 : celles-ci ne sont pas responsables de la myéloprolifération mais sont associées à un pronostic défavorable par coopération avec les mutations de la signalisation (37). 15% des patients présentaient une combinaison de plusieurs mutations. L'acquisition de ces mutations avant ou après celle de JAK2 influencerait également le profil évolutif de la maladie (38).

#### 4. Caractéristiques clinico-biologiques

##### a. Présentation clinique

De nombreux symptômes peuvent faire évoquer la maladie. Certains sont aspécifiques, comme une altération de l'état général avec fatigue et perte de poids, des céphalées ou vertiges liés à l'hyperviscosité sanguine, des acroparesthésies. D'autres sont plus caractéristiques de la maladie, comme les érythroméalgies (douleur « brûlante », chaleur et rougeur des extrémités) ou le prurit aquagénique. L'examen

clinique peut retrouver une érythrose faciale, la présence d'une splénomégalie à la palpation abdominale, mais aussi être tout à fait normal.

#### b. Biologie

L'hémogramme retrouve classiquement une élévation de l'hémoglobine et de l'hématocrite, bien que ces paramètres puissent être normaux notamment en cas de carence martiale. L'augmentation du volume plasmatique peut expliquer également la normalité ou quasi-normalité de ces paramètres : on parle alors de PV masquée (39). Cette augmentation des paramètres érythrocytaires peut parfois s'accompagner d'une hyperleucocytose souvent modérée et d'une thrombocytose (40). Le dosage de l'EPO sérique est classiquement inférieur ou à la limite basse de la normale. Enfin, la culture des progéniteurs érythrocytaires retrouve une pousse spontanée des précurseurs en l'absence d'EPO.

#### c. Histologie

L'analyse histologique de la biopsie ostéoméduillaire (BOM) des patients atteints de PV retrouve habituellement (41) :

- Une moelle hypercellulaire (> 20% de la cellularité attendue pour l'âge, souvent proche de 100%).
- Une prolifération accrue des trois lignées (panmyélose).
- Des mégacaryocytes matures et pléïomorphes (variabilité importante en taille).
- Au niveau du stroma, une augmentation modérée des fibres réticuliniques, des sinus dilatés, des nodules lymphoïdes (environ 20%).

L'utilité de la BOM dans le diagnostic de maladie de Vaquez est controversée. Il est pouvant parfois difficile de différencier la TE, la myélofibrose au stade de « pré-

fibrose » et les stades précoces de PV : l'apport de l'histologie est dans de cas très utile pour préciser le diagnostic (42). Si la BOM semble « indispensable » pour le diagnostic de la TE et de la MFP, le diagnostic de PV a longtemps été établi sans l'aide de l'histologie pour la majorité des patients (43). L'analyse histologique des SMP nécessite par ailleurs une certaine expertise des anatomopathologistes, et les conclusions ne sont pas toujours reproductibles (44).

## 5. Évolution des critères diagnostiques selon la classification OMS

### a. Classification OMS 2001

En 2001, les mutations JAK2 V617F et exon 12 n'étaient pas encore connues. Les critères de l'organisation mondiale de la santé (OMS) pour le diagnostic de PV reposaient donc principalement sur les données de l'hémogramme et de l'examen clinique (45). On comptait alors deux critères majeurs : 1. une augmentation du VGT supérieure à 25% de la théorique ou une augmentation du taux d'hémoglobine (supérieur à 18,5 g/dl chez l'homme et 16,5 g/dl chez la femme), 2. l'absence d'arguments pour une étiologie secondaire (absence d'érythrocytose familiale ; absence d'élévation d'EPO secondaire à une situation d'hypoxie, une hémoglobine hyperaffine, une mutation du récepteur à l'EPO ou une production tumorale ; présence d'une splénomégalie clinique ; anomalie génétique clonale différente du chromosome Philadelphie ; pousse spontanée des progéniteurs érythroblastiques). Il s'y associait 3 critères mineurs : 1. une thrombocytose supérieure à 400 G/L, 2. une leucocytose supérieure à 12 G/L et 3. une panmyélose avec prolifération des lignées érythroïdes et mégacaryocytaires à la BOM. Le diagnostic de PV pouvait être établi en cas de présence des deux critères majeurs, ou d'un critère majeur et deux critères mineurs.

Critères A	1. Augmentation du VGT > 25% du VGT théorique, ou hémoglobine > 18,5 g/dl chez l'homme et > 16,5 g/dl chez la femme.
	2. Pas de cause de polyglobulie secondaire, incluant :
	a. Absence d'érythrocytose familiale.
	b. Pas d'élévation de l'EPO causée par :
	i. Hypoxie (pO2 artérielle ≤ 92%).
	ii. Hémoglobine hyperaffine.
	iii. Mutation du récepteur à l'EPO (récepteur tronqué).
	iv. Production inappropriée d'EPO d'origine tumorale.
	c. Splénomégalie clinique.
	d. Anomalie génétique clonale autre que le chromosome Philadelphie ou une fusion du gène BCR-ABL dans les cellules médullaires.
e. Pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes à la culture.	
Critères B	1. Thrombocytose > 400 G/L.
	2. Leucocytose > 12 G/L.
	3. BOM montrant une panmyélose avec prolifération érythroïde et mégacaryocytaire.
	4. EPO sérique basse.

**Tableau 2 : critères OMS 2001 de la Maladie de Vaquez**, d'après Vardiman et al, 2002 (45). Le diagnostic requiert la présence des deux premiers critères A ou 1 critère A et 2 critères B.

#### b. Classification OMS 2008

La découverte en 2005 de la mutation JAK2 a entraîné une révision des critères OMS pour le diagnostic de la PV (46,47). En effet, cette mutation étant présente dans 95% des cas de PV et absente dans les autres causes de polyglobulies secondaires ou idiopathiques, elle constitue un marqueur sensible dans le diagnostic. C'est ainsi que la classification 2008 a été simplifiée, et retient alors deux critères majeurs : 1. un taux d'hémoglobine supérieur à 18,5 g/dl chez l'homme ou supérieur à 16,5 g/dl chez la femme ou la mise en évidence d'une augmentation de la masse globulaire totale, 2. la présence de la mutation JAK2 V617F ou JAK2 exon 12. Il s'y associe trois critères mineurs : 1. une hypercellularité sur la BOM avec une prolifération des trois lignées, 2. un taux d'EPO sérique inférieur au seuil normal et 3. la présence de cultures de progéniteurs érythrocytaires capables de se développer en l'absence d'EPO.

Le diagnostic de PV repose alors sur la présence des deux critères majeurs et d'un critère mineur, ou du premier critère majeur et d'au moins deux critères mineurs.

Critères majeurs	1. Taux d'hémoglobine > 18,5 g/dl chez l'homme ou > 16,5 g/dl chez la femme ou mise en évidence d'une augmentation du volume globulaire total. 2. Présence de la mutation JAK2 V617F ou exon 12.
Critères mineurs	1. BOM montrant une hypercellularité pour l'âge avec prolifération des trois lignées (panmyélose) et importante prolifération érythroïde, granulocytaire et mégacaryocytaire. 2. Taux d'EPO sérique inférieur au seuil normal. 3. Formation in vitro de culture endogène érythroïde.

**Tableau 3 : critères OMS 2008 de la Maladie de Vaquez**, d'après Tefferi et al, 2007 (47). Le diagnostic requiert la présence des deux critères majeurs et un critère mineur ou la présence du premier critère majeur avec deux critères mineurs.

Cette classification ne prend désormais plus en compte la valeur d'hématocrite, pourtant considéré comme plus fiable dans l'évaluation d'une polyglobulie que le taux d'hémoglobine (11).

### c. Classification OMS 2016

La classification OMS des hémopathies myéloïdes a été une nouvelle fois révisée en 2016 (48). En effet, les critères de 2008 ne paraissaient pas adéquats pour le diagnostic de PV qui semblait pouvoir être sous-diagnostiquée en raison de seuils d'hémoglobine trop élevés (49). Le terme de « *masked PV* » (ou PV masquée) était introduit, faisant référence à une polyglobulie pouvant être masquée par l'hémodilution, une carence ou autre cause d'anémie (39,50). Par ailleurs, cette nouvelle classification met en avance l'importance de la BOM qui apparaît désormais comme un critère majeur pour le diagnostic de PV : en plus d'être une aide diagnostique, elle permet de différencier la PV d'autres SMP de forme « frontière » (TE, MFP au stade de pré-fibrose), notamment chez les patients ayant un taux d'hémoglobine ou hématocrite subnormaux (43). La nouvelle classification retient donc désormais 3 critères majeurs : 1. un taux d'hémoglobine supérieur à 16,5 g/dl chez l'homme (16 g/dl chez la femme) ou un hématocrite supérieur à 49% chez l'homme (48% chez la femme) ou une augmentation de la masse globulaire totale, 2. une hypercellularité avec une prolifération excessive des trois lignées myéloïdes

(panmyélose) à la BOM, 3. la présence de la mutation V617F ou de l'exon 12 de JAK2 ; et un critère mineur : un taux d'EPO sérique subnormal. Le diagnostic de PV peut être confirmé en présence des trois critères majeurs, ou des deux premiers critères majeurs et du critère mineur.

Critères majeurs	1. Taux d'hémoglobine > 16,5 g/dl chez l'homme ou > 16 g/dl chez la femme ou hématocrite > 49% chez l'homme ou > 48% chez la femme ou augmentation de la masse globulaire totale. 2. Biopsie ostéomédullaire montrant une hypercellularité pour l'âge avec prolifération excessive des trois lignées myéloïdes (panmyélose), incluant une prolifération de mégacaryocytes polymorphes et matures(a). 3. Présence de la mutation JAK2 V617F ou exon 12.
Critère mineur	Taux d'EPO sérique subnormal.

**Tableau 4 : critères OMS 2016 de la Maladie de Vaquez**, d'après Arber et al, 2016 (48). Le diagnostic de Polyglobulie de Vaquez requiert les trois critères majeurs ou les deux premiers critères majeurs et le critère mineur. (a)La biopsie ostéomédullaire n'est pas nécessaire en présence d'un taux d'hémoglobine > 18,5 g/dl (ou hématocrite > 55,5%) chez l'homme ou > 16,5 g/dl (hématocrite > 49,5%) chez la femme.

La BOM semble donc désormais indispensable au diagnostic positif de la PV, même si elle n'apparaît pas nécessaire si le taux d'hémoglobine est supérieur à 18,5 g/dl chez l'homme (16,5 g/dl chez la femme) ou si l'hématocrite est supérieur à 55,5% chez l'homme (49,5% chez la femme), en présence d'une mutation JAK2 et d'un taux d'EPO sérique abaissé. Elle reste néanmoins le seul examen capable de détecter une « pré-fibrose » initiale, qui pourrait aboutir à une rapide progression en myélofibrose secondaire. La réduction significative des seuils d'hémoglobine et d'hématocrite, multiplie quant à elle le nombre de patients polyglobuliques potentiels (51).

## 6. Pronostic et complications

Les principales complications de la PV sont d'une part, les complications thromboemboliques (artérielles ou veineuses) et d'autre part la transformation en myélofibrose secondaire (MFS) ou leucémie aiguë myéloïde (LAM). Il est important, pour chaque patient, d'identifier les principaux facteurs de risque de ces complications, notamment les facteurs de risque thrombotiques, car ils permettront d'adapter la prise en charge thérapeutique.

a. Pronostic

Les patients atteints de PV ont une survie médiane d'environ 14 ans ; celle-ci s'élève à 24 ans pour les patients de moins de 60 ans (19). L'*International Working Group for MPN Research and Treatment* (IWG-MRT) a identifié plusieurs facteurs impliqués indépendamment dans la survie globale et le risque de transformation en leucémie aiguë : l'âge avancé, la leucocytose et les anomalies cytogénétiques. La survenue de thrombose veineuse semblait elle aussi avoir un impact sur la survie globale, sans affecter le risque de transformation. Plus récemment était suggéré un rôle de la cytogénétique dans le pronostic de la PV : la présence de mutations d'ASXL1, de SRSF2 et IDH2 serait associée à un pronostic défavorable. De la même façon, la présence d'anomalie au caryotype (20% des patients au diagnostic) confère à la maladie un pronostic défavorable, indépendamment du statut mutationnel (52).

b. Complications thromboemboliques

De manière générale, les patients atteints de néoplasies myéloprolifératives sont plus à risque de complications thromboemboliques que le reste de la population (53), mais la prévalence de ces événements est encore plus importante lorsqu'il s'agit d'une PV (54). Ces complications sont responsables d'une augmentation de la morbidité et de la mortalité : il est donc primordial de les prévenir. Les thromboses artérielles et veineuses sont des entités bien différentes et dépendent de facteurs de risque distincts (55). Plusieurs facteurs ont été évalués quant à leur implication dans la survenue de thrombose. Tout d'abord, des facteurs biologiques : il est établi qu'un hématoците élevé augmente la viscosité sanguine, réduisant le retour du sang dans la circulation veineuse, et augmentant l'adhésion plaquettaire. Les associations entre la leucocytose ou la thrombocytose, et la survenue de thromboses ne sont quant à elles pas établies.

La relation entre leucocytose et thrombose a été évaluée dans de nombreuses études rétrospectives, avec des résultats discordants. Une étude américaine récente a néanmoins suivi sur plusieurs années le taux de leucocytes chez des patients atteints de PV, et il n'a pas été démontré de lien entre la leucocytose et le développement de thrombose artérielle ou veineuse (56). Sur le plan moléculaire, il n'a pas non plus été démontré d'association entre le taux d'allèle muté de JAK2 et le risque de thrombose. Les facteurs de risque de thromboses sont donc cliniques, principalement représentés par l'âge et un antécédent de thrombose (54,57). Cela permet de classer les patients atteints de PV selon deux catégories de risque :

- Faible risque de thrombose : absence d'antécédent de thrombose et âge inférieur ou égal à 60 ans.
- Haut risque de thrombose : antécédent de thrombose et/ou âge supérieur à 60 ans.

La présence de facteurs de risque cardiovasculaires favoriserait les thromboses artérielles, et doit donc être systématiquement recherchée et corrigée.

#### c. Complications hémorragiques

Elles sont plus rares, principalement favorisées par la présence d'une thrombocytose extrême, supérieure à 1000 G/L et la prophylaxie antiagrégante, et souvent associées à un facteur Willebrand acquis (aVWS) (57). Une recherche de Willebrand acquis doit donc être systématique en cas de survenue de saignements.

#### d. Myélofibrose secondaire

La coexistence dans la moelle osseuse d'un environnement inflammatoire chronique, médié par différentes cytokines, associé à la présence du clone JAK2+, serait

responsable du développement de la fibrose médullaire (58). Lorsque la fibrose atteint un grade  $\geq 2$ , il existe un plus gros risque de transformation en leucémie aiguë.

e. Transformation en leucémie aigue

Environ 10% des patients atteints de PV évolueraient en LAM à 10 ans du diagnostic (59), avec un risque augmentant en fonction de l'âge, la leucocytose et les anomalies cytogénétiques (19,56). Le risque de transformation serait également dépendant de l'existence d'anomalies au caryotype, et de mutations de TP53, TET2 et DNMT3A (59,60).

7. Principes thérapeutiques

Les principes de la prise en charge thérapeutique de la PV sont décrits en annexe 1.

#### **IV. Polyglobulies primitives congénitales**

1. Mutation du récepteur à l'EPO

La mutation du récepteur de l'EPO est une anomalie génétique rare qui se transmet selon un mode autosomique dominant, avec une pénétrance complète. Environ 20 mutations différentes ont été décrites, et affectent l'exon 8 du gène du récepteur à l'EPO. La première mutation a été décrite en 1993 et consistait en une substitution de Guanine en Adénine à la base 6002, qui entraînait la formation d'un codon stop donc un récepteur à l'EPO tronqué (perte de 70 AA entraînant la perte du fragment cytoplasmique) (8,61), avec pour conséquence la perte du domaine de régulation négative du signal (absence de liaison de SHP-1), associée ou non à un défaut d'internalisation du récepteur. D'autres mutations secondairement décrites avaient des effets similaires. Les patients atteints de l'une de ces mutations sont classiquement

asymptomatiques, avec un taux d'EPO sérique souvent bas, et une hypersensibilité des progéniteurs érythroïdes à l'EPO (7).

## 2. Mutation de LNK

Une mutation de LNK (également appelé SH2B3), peut être retrouvée chez des patients présentant un phénotype proche de la PV avec des mutations de JAK2 négatives (44). LNK intervient dans l'hématopoïèse en régulant négativement l'activation de JAK2 par l'intermédiaire de son domaine SH2, inhibant ainsi la signalisation via le récepteur de l'EPO. Plusieurs mutations de l'exon 2 associées à une érythrocytose ont été décrites (62).

## **V. Polyglobulies secondaires**

Les polyglobulies secondaires peuvent être congénitales ou acquises.

### 1. Les polyglobulies secondaires congénitales

Les polyglobulies secondaires congénitales sont liées à des anomalies génétiques. Elles sont généralement révélées dans l'adolescence ou chez les adultes jeunes ; parfois uniquement à un âge plus avancé, notamment lorsqu'elles sont totalement asymptomatiques. Elles peuvent être divisées en deux groupes, selon que la P50 soit diminuée ou normale.

#### a. P50 diminuée

La P50 est la pression partielle en oxygène pour laquelle 50% de l'hémoglobine est saturée en oxygène (O<sub>2</sub>). Elle se mesure sur gaz du sang veineux, avec une norme comprise entre 24 et 28 mmHg. La diminution de celle-ci fait suspecter une haute

affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, et se traduit par une courbe de dissociation de l'oxygène décalée vers la gauche. Les trois causes principales de polyglobulies secondaires congénitales associées à une diminution de la P50 sont l'hémoglobine hyperaffine, le déficit en 2,3- Biphosphoglycérate et la méthémoglobinémie.

i. Hémoglobine hyperaffine

L'hémoglobine hyperaffine est l'étiologie d'érythrocytose constitutionnelle la plus fréquente. Le contexte familial est souvent évocateur. L'augmentation de l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène se traduit donc par une courbe de dissociation de l'oxygène décalée vers la gauche et une P50 basse, inférieure à 24 mmHg. Elle est liée sur le plan moléculaire à une anomalie des gènes HBA ou HBB qui codent les chaînes  $\alpha$  et  $\beta$  de la globine. Plus de 100 mutations sont actuellement décrites (63).

Les hémoglobines à haute affinité pour l'oxygène relarguent l'oxygène à un taux inférieur à la normale, créant une hypoxie tissulaire qui entraîne une production accrue d'EPO pouvant se traduire sur l'hémogramme par une polyglobulie (7,8).

Le diagnostic est suspecté en cas de P50 diminuée sur gaz du sang veineux ; le variant de l'hémoglobine peut être parfois détecté sur l'électrophorèse de l'hémoglobine, mais celle-ci peut également être normale et le diagnostic positif va alors nécessiter le séquençage complet des gènes de la globine.

Les patients sont souvent asymptomatiques, mais les thromboses sont possibles.

Sur le plan biologique, l'EPO est souvent normale, rarement augmentée.

ii. Déficit en 2,3-Biphosphoglycérate (BPG)

Le déficit en 2,3-BPG est une pathologie congénitale très rare, secondaire à un déficit en une enzyme : la biphosphoglycérémotase (BPGM). Le premier cas, décrit en 1978,

était un déficit complet en 2,3-BPG (64) : depuis, d'autres cas ont été décrits, avec des transmissions selon un mode autosomique dominant ou récessif (65,66). Le 2,3-BPG est synthétisé dans les globules rouges après conversion du 1,3-BPG en 2,3-BPG grâce à une enzyme : la BPGM (7). Il se lie ensuite avec l'hémoglobine, entraînant un changement de configuration de celle-ci et lui conférant une faible affinité pour l'oxygène (8,63). La diminution du taux de BPG augmente donc l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, se traduisant par une courbe de dissociation de l'oxygène décalée vers la gauche. La polyglobulie est un phénomène compensatoire de la diminution d'apport d'oxygène aux tissus. Le déficit en 2,3-BPG est donc suspecté en cas de taux de P50 bas, sans anomalie de structure de l'hémoglobine, associé à une diminution de la 2,3-BPG.

### iii. Méthémoglobinémie

La méthémoglobinémie est une pathologie liée à une augmentation de méthémoglobine (MetHb) dans le sang, le taux normal étant inférieur à 2% (67). Elle peut être congénitale, par anomalie de la synthèse ou du métabolisme de l'hémoglobine, mais aussi acquise après exposition à des agents chimiques oxydants (pesticides, médicaments anesthésiques, dapsone, nitrites, etc.). La cause congénitale la plus fréquente est le déficit en cytochrome b5 réductase (68).

Les manifestations cliniques sont proportionnelles au taux de MetHb, elles incluent une cyanose, dyspnée, fatigue, trouble du rythme cardiaque pouvant aller jusqu'au coma voire au décès. Typiquement, les patients se présentent avec une cyanose et une faible saturation en oxygène mesurée à l'oxymètre du pouls (SpO<sub>2</sub>), alors que le gaz du sang retrouve une pression partielle en oxygène (PaO<sub>2</sub>) et une saturation (SaO<sub>2</sub>) normales.

b. P50 normale

Comme décrit précédemment, l'axe de signalisation  $\text{PHD2} \rightarrow \text{HIF2}\alpha \rightarrow \text{VHL}$  joue un rôle clé dans la production d'EPO et l'érythropoïèse. Des mutations au niveau de ces protéines vont donc perturber cet axe, et engendrer une érythrocytose réactionnelle. Il s'agira de mutations « perte de fonction » pour PHD et VHL, et « gain de fonction » pour  $\text{HIF2}\alpha$ . La première mutation identifiée concernait le gène VHL, puis ont été mises en évidence des mutations de PHD2 et  $\text{HIF2}\alpha$  (69). Ces mutations étaient principalement retrouvées chez plusieurs individus d'une même famille, orientant vers l'origine congénitale de l'érythrocytose.

i. Mutations de VHL (polyglobulie de Chuvash)

La mutation du gène VHL est également appelée polyglobulie de Chuvash, en raison d'une endémie d'érythrocytoses ayant eu lieu dans la région de Chuvash en Russie. Cette maladie a cependant été décrite dans d'autres régions du monde et représente une cause rare d'érythrocytose. Il s'agit d'une pathologie congénitale se transmettant selon un mode autosomique récessif. Les patients atteints présentent une mutation affectant le gène suppresseur de tumeur VHL, à l'état homozygote (7). La mutation responsable est une substitution au nucléotide 598 d'une Cytosine par une Thiamine (598C>T) : l'acide aminé en position 200 passe d'une Arginine au Tryptophane, ce qui conduit à la production d'une protéine VHL anormale, incapable de se lier à la protéine  $\text{HIF2}\alpha$  donc de la dégrader (70). La protéine  $\text{HIF2}\alpha$  agit alors comme en situation d'hypoxie, entraînant une augmentation de la production d'EPO responsable d'une polyglobulie (8). Sur le plan clinique, les patients peuvent présenter des veines variqueuses, une baisse de la pression sanguine et des complications thrombotiques. En effet, le risque de thromboses artérielle ou veineuse serait même

plus élevé que pour la PV (17). Ce risque débute dès l'enfance et augmente avec l'âge. Il n'y aurait cependant pas de sur-risque de développement d'autres tumeurs (71). Sur le plan biologique, on observe une polyglobulie et une augmentation du taux d'EPO sérique. D'autres mutations homozygotes ou hétérozygotes de VHL ont ensuite été décrites, toutes associées à une érythrocytose, mais ne s'accompagnant pas de cancer.

Ces mutations ne doivent pas être confondues avec le syndrome de Von-Hippel-Lindau, secondaire à des mutations germinales hétérozygotes du gène VHL qui entraînent une inactivation de celui-ci. Ce syndrome est transmis selon un mode autosomique dominant, et entraîne une prédisposition au développement de tumeurs vascularisées (phéochromocytome, carcinomes à cellules claires, hémangio-blastomes du système nerveux central et de la rétine, etc.) (72).

#### ii. Mutations de PHD2 (EGLN1)

Les protéines PHDs interviennent dans la première étape de la dégradation de HIF, en hydroxylant la sous-unité HIF2 $\alpha$  (73). Une première mutation de PHD2 a été mise en évidence en 2006 chez une famille (un père et ses deux enfants) présentant une érythrocytose (74). Le séquençage de l'ADN chez ces patients a pu mettre en évidence une mutation hétérozygote remplaçant une Cytosine par une Guanine à la base 950 de la séquence codante de PHD2. Cette substitution a conduit au changement d'un résidu Proline par une Arginine au codon 317 (P317R). Une deuxième mutation a été mise en évidence, la mutation 1112G>A, conduisant au remplacement d'une Arginine par une Histidine au codon 371 (75). Ces deux mutations sont responsables d'une perte de fonction de PHD2 : ainsi HIF2 $\alpha$  n'est pas dégradée et agit comme en situation d'hypoxie, entraînant la polyglobulie. Ces deux mutations n'étaient pas associées à

des tumeurs. A l'inverse, une nouvelle mutation de PHD2 (1121A>G résultant en H374R), a été retrouvée chez des patients présentant une érythrocytose associée à un paragangliome : cette mutation entraînait donc elle aussi une perte de fonction de PHD2 conduisant à l'érythrocytose mais s'accompagnait d'une perte d'hétérozygotie de PHD2 dans la tumeur, suggérant pour PHD2 un éventuel rôle suppresseur de tumeur (76).

### iii. Mutation de HIF2 $\alpha$ (EPAS 1)

HIF $\alpha$  est un facteur de transcription intervenant dans l'érythropoïèse, l'angiogenèse et le métabolisme cellulaire (7). Une mutation du gène HIF2 $\alpha$ , codant pour la protéine HIF-2 $\alpha$ , a été mise en évidence en 2008 dans des cas d'érythrocytose familiale associée à des taux élevés d'EPO sérique (75). Il s'agissait d'une mutation hétérozygote substituant une Guanine par une Thymine en position 1609 (1609G>T) de l'exon 12 du gène HIF2 $\alpha$ , entraînant un remplacement de Glycine par Tryptophane sur l'acide aminé 537 (G537W). Cette mutation est responsable d'un gain de fonction d'HIF2 $\alpha$ , avec une moindre dégradation. D'autres mutations ont été secondairement mises en évidence, elles aussi associées à des cas d'érythrocytoses accompagnées de taux normaux ou élevés d'EPO (77,78).

## 2. Les polyglobulies secondaires acquises

### a. Situations d'hypoxie

Toute situation d'hypoxie s'accompagne d'une stimulation de la production d'EPO pouvant aboutir à une polyglobulie. Il s'agit d'une réponse physiologique, afin de satisfaire les besoins en oxygène des tissus. L'hypoxie peut être d'origine respiratoire ou locale (rénale).

i. Hypoxie respiratoire

Les causes classiques sont majoritairement représentées par une altitude élevée, une insuffisance respiratoire chronique, un tabagisme actif, un syndrome d'apnée du sommeil (SAS) et l'intoxication au monoxyde de carbone (CO) (8). La polyglobulie est secondaire à la production d'EPO en réponse à l'hypoxie tissulaire. Dans le cas du tabagisme chronique, c'est l'intoxication au CO qui serait responsable de la polyglobulie (79). Ces étiologies sont facilement identifiables à l'interrogatoire, ou sur le gaz du sang, avec la mesure de la carboxyhémoglobine. Les patients sont souvent asymptomatiques. En règle générale, la prise en charge étiologique corrige la polyglobulie.

Une cardiopathie cyanogène (shunt droite-gauche) peut également être à l'origine d'une polyglobulie, par mauvais apport d'oxygène dans les tissus, et peut être recherchée par une échographie cardiaque en cas d'orientation clinique.

ii. Hypoxie locale

L'hypoxie peut également être d'origine locale, c'est-à-dire rénale (l'EPO étant produite au niveau du rein). Ainsi, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale peuvent présenter une polyglobulie (80). De même, une sténose de l'artère rénale peut être responsable d'une élévation de l'hématocrite. Si cette élévation s'accompagne d'une hypertension artérielle résistante au traitement, on pratiquera une échographie doppler des artères rénales à la recherche d'une sténose (81). Des cas de polykystose rénale ont également été décrits, par un mécanisme de production d'EPO par les kystes rénaux (82). Enfin, il n'est pas rare que les patients transplantés rénaux présentent, à distance de la greffe, une érythrocytose. L'interrogatoire et l'imagerie de première intention (échographie rénale) peuvent facilement orienter ces diagnostics.

### b. Production pathologique d'EPO

Plusieurs tumeurs, malignes ou non, seraient à l'origine d'une production pathologique d'EPO. En effet, l'analyse histologique de certaines tumeurs retrouvait une forte expression d'ARN messager de l'EPO et la correction de la polyglobulie à l'ablation de la tumeur confortait le lien de causalité. Parmi ces tumeurs, on peut citer l'hémangioblastome du cervelet (83), les carcinomes hépatocellulaires (84), les carcinomes rénaux à cellules claires (85), les phéochromocytomes (86) et les léiomyomes utérins (87). On retrouve généralement un dosage d'EPO sérique élevé chez ces patients.

### c. Apport exogène

Les apports exogènes d'EPO, notamment chez les sportifs, ainsi que la prise d'androgènes peuvent être responsable d'une polyglobulie par stimulation de l'érythropoïèse. Celle-ci est rapidement résolutive après arrêt de la supplémentation.

## **VI. Proposition d'algorithmes pour le diagnostic et la prise en charge des polyglobulies**

### 1. Exploration d'une polyglobulie

L'exploration d'une polyglobulie est un motif fréquent de consultation en hématologie, bien qu'il n'existe pas de seuils clairement définis justifiant une évaluation de celle-ci.

#### a. Bilan de 1<sup>e</sup> intention

Dans toute exploration d'une polyglobulie, l'enjeu principal est d'éliminer une PV compte tenu du risque de complications thrombotiques. Un interrogatoire complet doit être réalisé, car il peut déjà permettre d'éliminer une fausse polyglobulie ou d'orienter

vers une cause évidente et guider les explorations complémentaires. Il est important de faire préciser au patient s'il présente des antécédents familiaux de polyglobulie, des antécédents thrombotiques, des signes cliniques à type de prurit aquagénique (en faveur d'une PV), un tabagisme, des symptômes de SAS (plutôt en faveur d'une étiologie secondaire). De même, il convient de rechercher des signes cliniques d'hyperviscosité tels que des céphalées, vertiges, acouphènes, paresthésies, qui pourront nécessiter la réalisation de saignées. L'examen clinique recherchera ensuite une hépatosplénomégalie (polyglobulie primitive), une érythrose faciale, des signes cérébelleux (polyglobulie secondaire tumorale).

Un bilan biologique de première intention sera ensuite réalisé, avec notamment un contrôle de la NFS et des paramètres érythrocytaires, pour confirmer ou non la tendance polyglobulique, et rechercher d'autres anomalies de l'hémogramme. Un bilan biochimique avec ionogramme, protidémie permettra de rechercher des arguments en faveur d'une hémococoncentration. Le dosage de la ferritine est intéressant, les PV apparaissant généralement avec des valeurs abaissées de la ferritinémie (88).

Enfin, une recherche en biologie moléculaire des mutations JAK2 V617F ou exon 12 pourra confirmer ou non la présence d'une PV : en effet, il s'agit d'un examen rentable car très sensible, l'absence d'une de ces mutations rendant très peu probable le diagnostic de PV. La mesure de l'EPO peut également aider le diagnostic : en cas de taux d'EPO élevé, on s'orientera plutôt vers une cause secondaire ; un taux abaissé est plutôt évocateur de PV. L'utilité de ce dosage est néanmoins controversé, un taux normal étant peu informatif.

L'échographie abdominale est un examen facilement accessible et non invasif : elle peut être utile en première intention afin d'évaluer le volume de la rate et d'éliminer une tumeur rénale ou hépatique sécrétrice d'EPO.

Si l'ensemble de ces examens ne permet pas d'orienter le diagnostic, une mesure de la masse globulaire totale doit être envisagée, afin de confirmer le caractère vrai de la polyglobulie et poursuivre ou non des explorations plus complexes et coûteuses. Celle-ci n'est toutefois pas nécessaire si l'hématocrite est supérieur à 60% chez l'homme ou 56% chez la femme.

En cas de VGT inférieur ou égal à 125%, nous pouvons conclure à une fausse polyglobulie et arrêter les explorations. Si la polyglobulie est confirmée, d'autres investigations sont nécessaires.

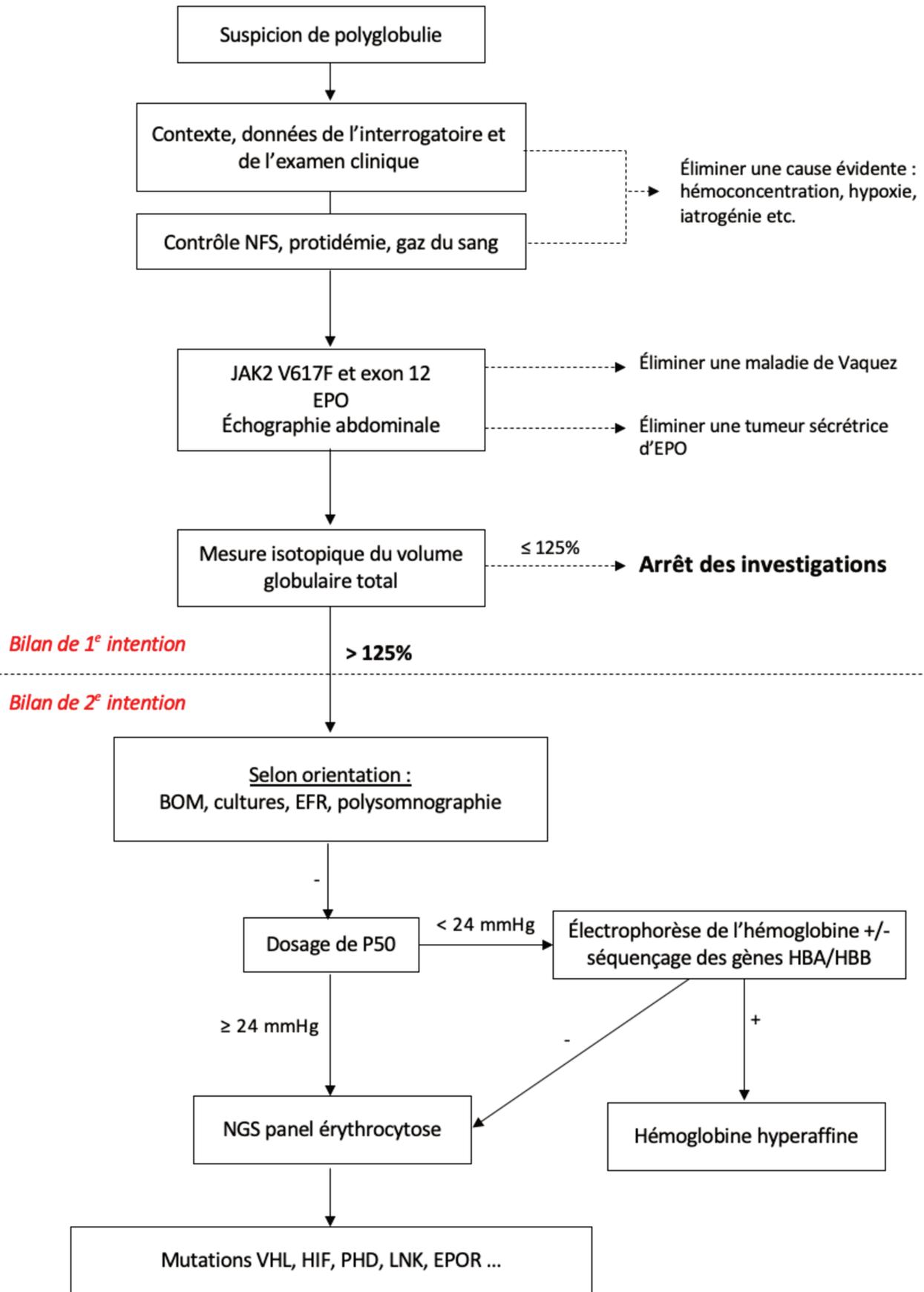
b. Bilan de 2<sup>e</sup> intention

D'autres examens complémentaires peuvent être guidés selon le profil clinique du patient : par exemple, polysomnographie, explorations fonctionnelles respiratoires et consultation en pneumologie si arguments en faveur d'un SAS, culture des progéniteurs et biopsie ostéomédullaire en cas de forte suspicion de SMP.

En l'absence d'orientation suite à ce bilan, il peut être utile de doser la P50 sur gaz du sang veineux. En effet, c'est un bon reflet de la libération d'oxygène dans les tissus. Une diminution de la P50 orientera vers une hémoglobine hyperaffine ou un déficit en 2,3-BPG et nécessitera la réalisation d'une électrophorèse de l'hémoglobine voire un séquençage des chaînes des globines si celle-ci est normale.

En cas de P50 normale, et notamment en cas d'antécédent familial de polyglobulie, une recherche des mutations en faveur d'une érythrocytose constitutionnelle pourra se discuter.

La figure 6 ci-dessous propose un algorithme pour l'exploration d'une polyglobulie.



**Figure 6 : exploration d'une polyglobulie.** D'après le Pr Girodon, Cours de DES d'Hématologie 2018 (14).

## 2. Prise en charge thérapeutique

### a. Polyglobulie de Vaquez

La prise en charge de la PV est bien codifiée. L'aspirine est indiquée pour tous les patients (sauf s'ils reçoivent un traitement anticoagulant). Une correction de l'hématocrite à moins de 45% doit être obtenue (89). Des saignées peuvent permettre d'atteindre cet objectif et représenter le seul traitement pour les patients de faible risque thrombotique. En cas de haut risque thrombotique, un traitement myélofreinateur doit être utilisé : Hydroxyurée ou Interféron en première intention. Les détails de la prise en charge sont présentés en annexe 1.

Le problème se pose pour les autres étiologies de polyglobulies. Des recommandations de prise en charge ont été proposées, notamment par les sociétés britanniques (90), mais il s'agit uniquement de revues de la littérature et d'avis d'experts.

### b. Polyglobulies idiopathiques

Selon des données rétrospectives récentes, les polyglobulies idiopathiques seraient moins à risque de complications thrombotique et hémorragique (91). Aucune étude clinique n'a étudié l'impact de la prophylaxie antiagrégante et des saignées chez ces patients, c'est pourquoi aucune recommandation ne peut être faite. L'utilisation d'un traitement cytoréducteur n'est toutefois pas recommandée. La prise en charge doit donc être adaptée au cas par cas, en fonction des antécédents et facteurs de risques vasculaires du patient.

### c. Polyglobulies congénitales

La prise en charge des polyglobulies congénitales est variable selon l'étiologie.

Dans le cas de la polyglobulie de Chuvash, secondaire à une mutation du gène VHL, le risque thrombotique est considéré comme élevé, pouvant justifier d'un traitement par Aspirine (92). Ce risque serait indépendant de la viscosité sanguine. Les saignées doivent être discutées mais peuvent être délétères en entretenant la polyglobulie (17). Des études récentes suggèrent également un bénéfice du Ruxolitinib (93).

d. Polyglobulies secondaires acquises

De manière générale, le traitement de la cause suffit à normaliser l'hématocrite.

## **JUSTIFICATION DE L'ÉTUDE**

L'exploration d'une polyglobulie est un motif fréquent de consultation auprès des hématologues. Les valeurs d'hémoglobine et/ou d'hématocrite qui justifient néanmoins des explorations ne sont pas clairement établies, et aucune recommandation ne définit précisément ces seuils.

Des taux d'hémoglobine et d'hématocrite élevés ne permettent pas d'affirmer la présence d'une vraie polyglobulie, ces valeurs dépendant à la fois du volume occupé par les globules rouges dans le sang (« volume globulaire ») et du volume plasmatique, et il n'est pas observé de corrélation stricte entre les valeurs d'hématocrite ou du taux d'hémoglobine et le volume plasmatique (11,94).

Une polyglobulie vraie est donc définie par une augmentation du volume globulaire total (VGT) au-delà de 125% d'une valeur « normale » théorique correspondant à une valeur moyenne pour des patients de même sexe et de même surface corporelle (dépendant du poids et de la taille). Une étude isotopique permet d'évaluer ce VGT, parallèlement à la mesure du volume plasmatique (9,13). Cet examen est uniquement réalisable dans certains services de médecine nucléaire et ne peut être considéré comme un examen de routine ou de première intention. Il permet d'identifier des patients présentant de « fausses polyglobulies », avec des valeurs d'hématocrite et d'hémoglobine élevées, mais un volume globulaire restant dans les normes. Il s'agit généralement de situations d'hémoconcentration.

Les valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite retenues parmi les critères de diagnostic de la Maladie de Vaquez selon la classification OMS 2016 des néoplasies myéloprolifératives sont (48) :

- Un taux d'hémoglobine > 16 g/dl chez la femme et > 16,5 g/dl chez l'homme.

- Et/ou un hémocrite > 48% chez la femme et > 49% chez l'homme.

Ces valeurs ont volontairement été « élargies », comparativement aux valeurs retenues dans la classification OMS 2008 (95). L'objectif de cette nouvelle classification est en effet de ne pas méconnaître des patients atteints de Maladie de Vaquez, pour lesquels une hémodilution ou une carence pourraient masquer pour partie la polyglobulie (96,97). La classification OMS 2008 était nettement plus restrictive (hémoglobine > 16,5 g/dl chez la femme et > 18,5 g/dl chez l'homme).

Les autres critères majeurs (résultats de la recherche de mutation JAK2 et de la biopsie ostéomédullaire) de la classification OMS 2016 sont plus spécifiques et permettent de préciser le diagnostic.

Certains auteurs ont montré qu'une proportion importante de la population générale, non suspecte à priori de Maladie de Vaquez, dépassait ces seuils (6,48% des hommes et 0,28% des femmes) (98). Ces résultats sont loin de la prévalence effective de la Maladie de Vaquez. Ces seuils n'ont donc pas été retenus dans le but de définir un seuil d'exploration systématique de valeurs élevées de l'hémoglobine ou de l'hématocrite.

Les étiologies de polyglobulies vraies sont nombreuses :

- Polyglobulies primitives, principalement représentées par la Maladie de Vaquez.
- Polyglobulies secondaires, pouvant être liées à une situation d'hypoxie, à une sécrétion anormale d'érythropoïétine (EPO) ou d'une autre hormone stimulant l'érythropoïèse (8,15).

L'enjeu du bilan diagnostique d'une polyglobulie est donc d'identifier ces étiologies, en particulier la Maladie de Vaquez, à risque de complications thrombotiques (54), et les

polyglobulies de mécanisme adaptatif à une situation d'hypoxie tissulaire, qui doivent être « respectées » (notamment les situations de tabagisme, d'insuffisance respiratoire, de syndrome d'apnée du sommeil). Les modalités de prise en charge sont donc différentes selon l'étiologie (57,90).

En l'absence d'étiologie établie, on parle d'érythrocytoses « pures » ou « idiopathiques », qui peuvent correspondre néanmoins à des anomalies génétiques constitutionnelles extrêmement rares.

Des algorithmes pour la hiérarchisation des examens utiles pour le bilan diagnostique d'une polyglobulie ont été proposés : ces explorations peuvent relever d'examens relativement simples ou plus spécialisés (7,99,100). Ces examens peuvent nécessiter des consultations répétées, être invasifs ou coûteux. Les algorithmes ne définissent toutefois pas les valeurs d'hémoglobine ou d'hématocrite initiales qui justifieraient les explorations. Ils ont par ailleurs pour objectif une exhaustivité de la démarche diagnostique, non hiérarchisée en fonction des situations cliniques et biologiques initiales.

Nous nous sommes donc intéressés aux patients adressés en consultation d'hématologie pour un bilan de polyglobulie, afin d'étudier les examens réalisés ainsi que les diagnostics établis au décours des consultations.

# PATIENTS ET MÉTHODES

## I. Objectifs

### 1. Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est d'analyser l'influence des paramètres cliniques et biologiques initiaux des patients adressés pour un bilan de polyglobulie en fonction des diagnostics finaux retenus (polyglobulie vraie ou fausse polyglobulie).

### 2. Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires étaient :

- La comparaison, parmi les diagnostics de polyglobulies vraies, des facteurs prédictifs de polyglobulie de Vaquez ou de polyglobulie vraie non Vaquez (polyglobulies secondaires tumorale, liée au tabac ou à une maladie respiratoire ou cardiaque ; polyglobulie médicamenteuse ; polyglobulie familiale constitutionnelle ; érythrocytose idiopathique).
- La comparaison des fausses polyglobulies présomptives et des fausses polyglobulies prouvées, ainsi que des polyglobulies secondaires présomptives et des polyglobulies secondaires vraies.
- La comparaison des taux d'hémoglobine et des hématocrites en laboratoire de ville et en consultation.
- La description épidémiologique des patients et de la répartition des diagnostics établis.
- L'évaluation du coût des explorations réalisées en fonction du profil de patients.

## II. Population

### 1. Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion dans notre étude étaient :

- Tout patient adressé en consultation d'hématologie au Centre Hospitalier Universitaire de Lille (CHU) ou au Centre Hospitalier (CH) de Roubaix pour un bilan de polyglobulie devant une élévation de l'hémoglobine ( $\geq 16$  g/dl chez la femme ou  $\geq 16,5$  g/dl chez l'homme) **et/ou** de l'hématocrite ( $\geq 48\%$  chez la femme ou  $\geq 49\%$  chez l'homme), ou une augmentation du VGT  $> 125\%$  de la valeur théorique, entre le 01/01/2015 et le 31/10/2020.
- Patient majeur au moment de la consultation.

### 2. Critères d'exclusion

Étaient exclus :

- Les patients dont la polyglobulie avait été établie dans le cours évolutif d'un autre syndrome myéloprolifératif.
- Les patients adressés pour recherche de mutation JAK2 dans le cadre d'un bilan de thrombose, avec un hématocrite et un taux d'hémoglobine normaux.
- Les patients adressés pour une thrombocytose isolée.
- Les patients adressés pour une suspicion de myélofibrose.
- Les patients ayant exprimé leur opposition à l'utilisation des données contenues dans leurs dossiers médicaux dans le cadre de la recherche, après information individuelle sur ce projet.

### III. Méthodologie générale

#### 1. Sélection des patients

Tous les patients adressés en consultations d'hématologie pour un bilan de polyglobulie entre le 01/01/2015 et le 31/10/2020 dans les services d'hématologie du CHRU de Lille et du CH de Roubaix étaient incluables dans l'étude. Les seuils d'hémoglobine et hématocrite retenus correspondaient aux seuils définis par l'OMS 2016 et étaient respectivement de 16,5 g/dl **et/ou** 49% chez l'homme, 16 g/dl **et/ou** 48% chez la femme. Il s'agit de seuils volontairement plus larges que ceux retenus en 2008, considérés comme plus sensibles pour ne pas omettre de diagnostic de polyglobulie de Vaquez (dont l'élévation des paramètres érythrocytaires peut être pour partie masquée par l'hémodilution associée).

Les motifs de consultation de l'ensemble des praticiens de ces deux services ne sont pas enregistrés de façon systématique par le Département d'Information Médicale (DIM) ; il est néanmoins admis que tout patient reçu en consultation pour une suspicion de polyglobulie bénéficie au minimum d'une recherche en biologie moléculaire de la mutation V617F de JAK2, afin d'établir ou écarter le diagnostic de Polyglobulie de Vaquez. Les analyses de biologie moléculaire à la recherche de mutations de JAK2 sont systématiquement adressées au laboratoire d'hématologie du CHU de Lille, car celles-ci ne sont pas remboursées en laboratoire extérieur, et ne sont donc jamais réalisées de façon préalable à la consultation.

Nous avons donc sélectionné les patients ayant bénéficié d'une recherche de mutation JAK2 adressée au laboratoire depuis ces deux services, sur la période donnée, en ne retenant que les patients pour qui cette recherche entrerait dans le cadre d'un bilan initial de polyglobulie (exclusion des recherches dans le cadre d'un bilan de thrombocytose

ou suspicion de myélofibrose ; suivi de Maladie de Vaquez sous traitement ; bilan de thrombose avec hémogramme normal).

Afin de ne pas méconnaître de patient ayant été reçu en consultation pour un bilan de polyglobulie, mais n'ayant pas bénéficié d'examen en biologie moléculaire, nous avons comparé cette sélection de patient à une liste de patients adressés par ces deux services, sur la même période, en service de médecine nucléaire du CHRU de Lille pour une mesure du volume globulaire total (VGT). Il s'agit du seul service de la région réalisant cet examen et la mesure du VGT a peu d'indications autres que la recherche d'une polyglobulie vraie. Les patients avec diagnostic de thrombocytémie essentielle (TE) pour qui la mesure du VGT était réalisée pour recherche de polyglobulie masquée et les patients suivis pour TE avec suspicion d'évolution vers une PV n'étaient pas retenus.

## 2. Sélection des données

Toutes les données cliniques et biologiques d'intérêt dans la compréhension du mécanisme de la polyglobulie ont été relevées d'après les comptes-rendus de consultation, les résultats des prélèvements sanguins réalisés au décours des consultations, et les comptes-rendus d'examens complémentaires (imagerie, médecine nucléaire, consultations spécialisées). Les variables étudiées étaient :

- Démographiques et cliniques : âge ; sexe ; indice de masse corporelle (IMC) ; tabagisme actif ; antécédent thrombotique ; antécédent familial de SMP ; antécédent ou symptômes évocateurs de SAS ; présence d'un prurit aquagénique, d'une érythrose faciale, de signes cliniques d'hyperviscosité ; présence d'une splénomégalie clinique.

- Biologiques : taux d'hémoglobine et d'hématocrite de ville ; hémogramme de consultation (taux d'hémoglobine, de leucocyte, de polynucléaire neutrophile et de plaquette) ; dosage d'EPO sérique ; protidémie ; ferritinémie ; dosage de PO2 ; dosage de P50 ; méthémoglobinémie ; carboxyhémoglobinémie ; culture des progéniteurs érythrocytaires ; électrophorèse de l'hémoglobine.
- Biologie moléculaire : mutation JAK2 V617F (+/- VAF) et JAK2 exon 12 ; panel NGS des anomalies constitutionnelles des érythrocytoses idiopathiques.
- Résultats d'examens complémentaires : imagerie abdominale ; mesure isotopique du VGT ; polysomnographie ; EFR ; BOM ; IRM cérébrale.
- Diagnostic final établi par le clinicien.

Nous nous sommes basés sur les données de la littérature et les algorithmes de bilan déjà publiés, afin de choisir les données retenues pour notre analyse (7,100).

### 3. Diagnostic étiologique retenu

Au terme des explorations, les cliniciens retenaient un diagnostic permettant d'établir la conduite à tenir. L'ensemble des dossiers a été revu. En se basant sur la conclusion des cliniciens et des résultats des explorations, nous avons pu ainsi classer les patients suivant les diagnostics finaux retenus :

- Fausse polyglobulie ;
- Maladie de Vaquez ;
- Polyglobulie secondaire : tumorale, médicamenteuse, liée au tabac ou à une maladie respiratoire ou cardiaque ;
- Polyglobulie familiale constitutionnelle ;
- Érythrocytose idiopathique (correspondant aux vraies polyglobulies, sans mécanisme précis identifié au terme des explorations).

Un volume globulaire total inférieur ou égal à 125% posait le diagnostic de fausse polyglobulie et entraînait l'arrêt des investigations.

Les diagnostics de maladie de Vaquez se basaient essentiellement sur les résultats de la recherche des mutations de JAK2, couplés au dosage de l'EPO, aux résultats éventuels de la mesure du VGT, de la culture des progéniteurs érythroïdes, de la biopsie médullaire (selon les critères OMS 2008 les plus utilisés dans la pratique courante). Les seuils de détections des mutations JAK2 V617F et exon 12 sont respectivement de 0,1% et 5% d'allèles mutés. Le seuil de significativité de JAK2 V617F a été fixé à 2% d'allèle muté pour cette étude (101). Les résultats de la mesure du VGT ou de la BOM permettaient de distinguer les PV des TE en cas de présence de mutation V671F de JAK2 avec valeur très peu augmentée d'hémoglobine ou hématocrite.

En l'absence de PV mais confirmation d'une polyglobulie vraie (avec mesure du VGT > 125 %), les examens complémentaires guidés par l'interrogatoire, l'examen clinique et les explorations complémentaires initiales, permettaient de distinguer les polyglobulies secondaires associées au tabagisme, aux insuffisances respiratoires et syndromes d'apnées du sommeil, aux cardiopathies cyanogènes, aux sécrétions tumorales d'EPO.

Les diagnostics de polyglobulies vraies d'origine constitutionnelles étaient établis sur des recherches génétiques spécifiques, après exclusion des causes plus fréquentes.

En l'absence d'étiologie identifiée, le diagnostic d'une érythrocytose idiopathique était établi.

Tous les patients n'ont néanmoins pas eu, dans le cadre de ce bilan étiologique, des explorations complètes. Sur l'évaluation des cliniciens, en l'absence de mutation de JAK2, le bilan étiologique pouvait être incomplet, omettant notamment la mesure du

VGT isotopique : il était difficile dans ce cas de classer de façon certaine les patients dans un des diagnostics finaux présentés ci-dessus. Il s'agissait en particulier des situations :

- De valeurs d'hémoglobine ou d'hématocrite peu perturbées sur les bilans réalisés lors de la consultation (faible probabilité de vraie polyglobulie pour le clinicien, correspondant probablement à de fausses polyglobulies),
- Avec étiologie secondaire évidente, en particulier en cas de consommation de tabac ou de syndrome d'apnée du sommeil (mais incertitude sur la nature d'une vraie polyglobulie ou d'une simple élévation modérée des paramètres érythrocytaires +/- d'une hémococoncentration),
- D'absence d'élément d'orientation pour une polyglobulie secondaire chez des patients non symptomatiques (faible probabilité pour le clinicien d'établir un diagnostic étiologique final).

Ne pouvant classer ces patients en tant que vraie ou fausse polyglobulie, mais avec des situations hétérogènes, nous avons retenu le diagnostic final de ces patients comme « incertain » pour ne pas perturber les analyses statistiques des situations étiologiques clairement identifiées. Ce groupe a néanmoins été analysé sur le plan épidémiologique.

#### 4. Coût des explorations

Le coût des examens a été extrait de la Classification Commune des Actes Médicaux (CCAM). Le coût des actes biologiques et actes hors nomenclatures a été précisé selon les tarifs appliqués au Laboratoire du CHRU de Lille. Le coût de chaque examen est détaillé en annexe 4. Nous avons dans un premier temps regardé le nombre de patients ayant bénéficié de chacun des examens. Ensuite, nous avons calculé le coût

total des explorations pour l'ensemble de cette série de patients, puis la moyenne des coûts des explorations réalisées suivant les diagnostics finaux établis. Nous n'avons pas pris en compte :

- Le coût des consultations.
- Les examens biologiques réalisés en ville avant l'adressage en consultation d'hématologie.
- Les examens biologiques réalisés de façon « systématique » lors du bilan sanguin de consultation mais d'intérêt accessoire pour le bilan diagnostique de polyglobulie (bilan hépatique, bilan de coagulation etc.).

## 5. Schéma de l'étude

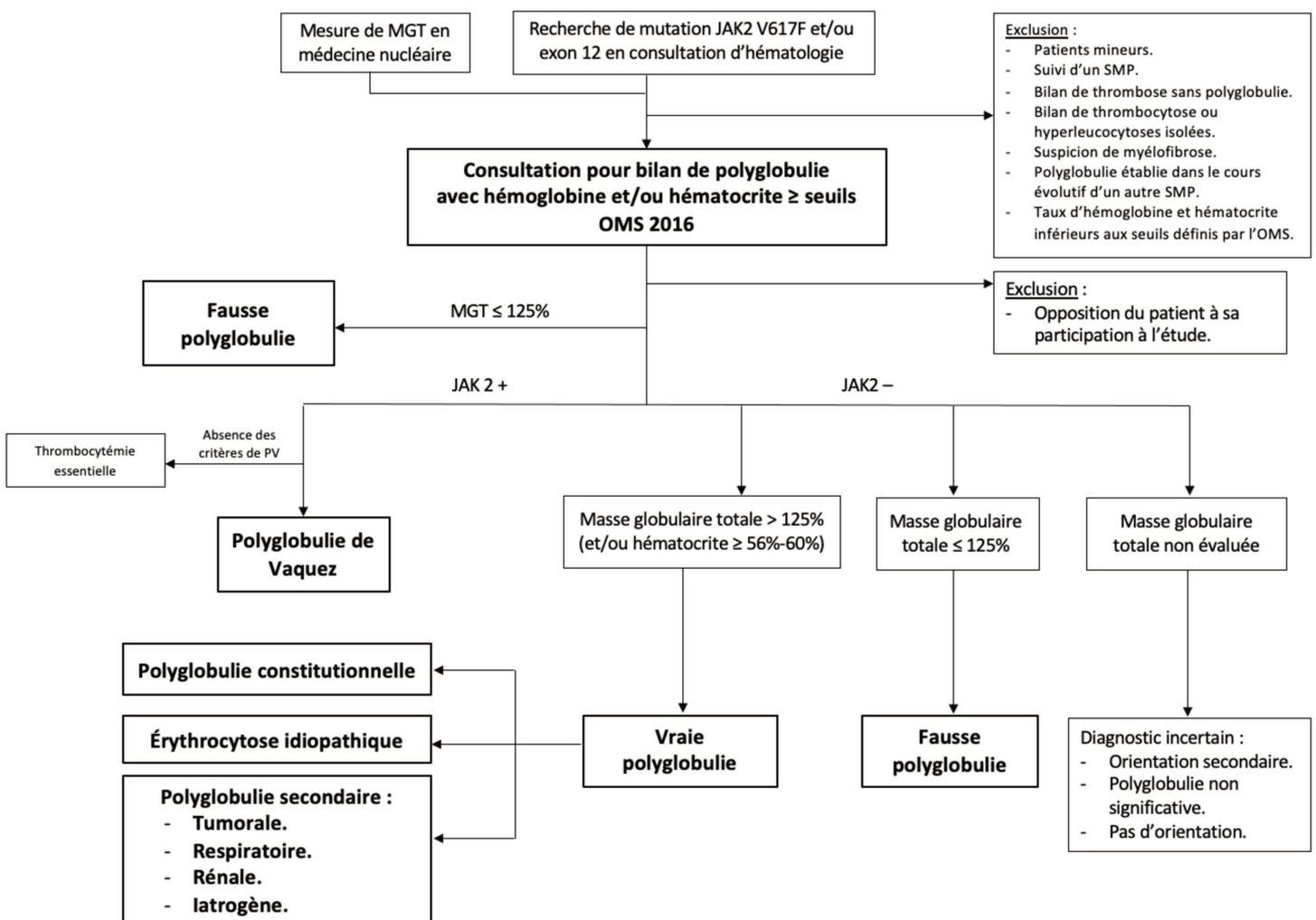


Figure 7 : schéma de l'étude.

La figure 7 ci-dessus reprend le schéma de notre étude.

#### **IV. Aspects éthique et réglementaire**

Le projet de recherche a été soumis au CESREES (Comité Éthique et Scientifique pour les Recherches, les Études et les Évaluations dans le domaine de la Santé) avec l'aide de l'Unité de Recherche Clinique du Centre Hospitalier de Roubaix (Madame Camille Trouillet). Le projet a été reçu favorablement par le CESREES et une demande d'autorisation de dérogation à l'information individuelle des patients a été transmise à la CNIL (Commission Nationale de l'Informatique et Libertés) au vu du nombre important de patients à inclure : demande d'autorisation n°921080 (présentée en annexe 2).

La CNIL a autorisé le traitement des données avec une dérogation partielle de l'information (s'appliquant uniquement aux patients non suivis dans le temps) en date du 20 mai 2021. Cependant, les délais de réponse de la CNIL ayant été plus longs que prévu, nous avons pris le parti de procéder à une information individuelle de l'ensemble des patients afin de respecter les délais de réalisation de la thèse. Une information individuelle des patients étant nécessaire, une lettre d'information (présentée en annexe 3) a été adressée. Ceux-ci ont pu s'opposer à leur participation à l'étude par retour de courrier, avec un délai de trois semaines. Neuf patients sélectionnés nous ont transmis leur opposition et n'ont pas été inclus dans le recueil. Les données des patients ont été enregistrées après procédure d'anonymisation dans un fichier conservé sur serveur sécurisé du Centre Hospitalier de Roubaix.

#### **V. Analyses statistiques**

Nous avons utilisé le Logiciel R 4.0 pour les calculs statistiques.

Les données descriptives sont présentées avec leurs effectifs et taux pour les variables qualitatives, avec la moyenne et sa déviation standard pour les variables quantitatives à distribution normale ou avec la médiane et son intervalle interquartile pour les variables quantitatives non paramétriques.

Pour l'analyse de l'objectif principal, nous avons réalisé une analyse par régression logistique binomiale, univariée puis multivariée. Nous avons inclus dans l'analyse les variables qui appartiennent à l'exploration initiale d'une polyglobulie : l'âge, le sexe, l'indice de masse corporel, le tabagisme, l'antécédent thrombotique, l'antécédent familial de néoplasie myéloproliférative, le prurit aquagénique, les signes d'hyperviscosité, l'érythrose faciale, l'antécédent ou des signes évocateurs de SAS, le taux d'hémoglobine de consultation, l'hématocrite de consultation, le taux de leucocytes, le taux de plaquettes, l'EPO sérique, la ferritinémie, la splénomégalie radiologique. Les autres données n'ont pas été retenues car étaient complémentaires ou fonction des résultats du bilan de première intention.

En raison de son caractère rétrospectif, il persistait des données manquantes considérées comme aléatoires (la probabilité que la donnée soit manquante pour une variable dépend des autres variables observées, mais pas de la variable explicative). Nous avons traité ces données manquantes par une imputation multivariée (chaque variable est associée à un modèle d'imputation, conditionnellement aux autres variables du jeu de données) à l'aide du package « MICE ». L'analyse par régression logistique reste robuste après ce traitement (102). Nous avons gardé en analyse multivariée les variables pour lesquelles l'influence était déjà établie dans la littérature, les variables avec une influence fortement suspectée ou dont l'analyse était souhaitée

dans notre étude, et les variables dont la valeur p était inférieure à 0,20 dans l'analyse univariée.

Pour l'analyse qualitative des taux d'hémoglobine et des hématocrites, nous avons répartis les chiffres en plusieurs classes, différentes en fonction du sexe :

- Taux d'hémoglobine (g/dl) :
  - Normal : < 16,5 g/dl (hommes) ou < 16 g/dl (femmes).
  - Peu élevé : [16,5-18,5[ (hommes) ou [16-18[ (femmes).
  - Modérément élevé : [18,5-20,5[ (hommes) ou [18-20[ (femmes).
  - Très élevé : ≥ 20,5 g/dl (hommes) ou ≥ 20 g/dl (femmes).
  
- Hématocrite (%) :
  - Normal : < 49% (hommes) ou < 48% (femmes).
  - Peu élevé : [49-52[ (hommes) ou [48-50[ (femmes).
  - Modérément élevé : [52-55[ (hommes) ou [50-52[ (femmes).
  - Très élevé : ≥ 55% (hommes) ou ≥ 52% (femmes).

Pour les variables non retenues dans la régression logistique de l'objectif principal et pour l'analyse en sous-groupe des effectifs secondaires, nous avons utilisé le test de Student pour les variables quantitatives ou un test de Wilcoxon quand les conditions de réalisation de ce test n'étaient pas réunies ; le test du Chi<sup>2</sup> pour les variables qualitatives ou un test de Fischer quand les conditions de réalisation de ce test n'étaient pas réunies.

Nous avons choisi un risque alpha de 0,05 pour seuil de significativité pour l'ensemble de l'étude.

# RÉSULTATS

## I. Caractéristiques des patients

1335 patients ont bénéficié, entre le 01/01/2015 et le 31/10/2020, d'une première recherche de mutation JAK2 V617F et/ou exon 12 en consultation d'hématologie au CHRU de Lille ou au CH de Roubaix. Nous avons pu retenir après exclusion (patients mineurs, bilan de thrombocytose ou hyperleucocytose isolées, suspicion de myélofibrose, bilan systématique de thrombose sans polyglobulie associée, apparition d'une polyglobulie au cours du suivi d'un autre SMP) 607 patients dont la recherche de mutations de JAK2 entrainé dans le cadre d'un bilan de polyglobulie.

Par ailleurs, 337 patients ont été adressés par l'un ou l'autre de ces deux services pour une mesure de VGT isotopique sur cette même période ; nous avons exclu les patients adressés pour d'autres indications qu'un bilan de polyglobulie (bilan de thrombocytose et hyperleucocytose isolées, suivi d'une TE, bilan de LMMC, bilan de thrombose sans polyglobulie) et comparé la cohorte des patients restants à notre cohorte de bilan de polyglobulie. Cela nous a permis de récupérer 7 patients qui n'avaient pas eu de recherche de JAK2 lors de leur consultation.

Au total, 614 patients étaient potentiellement incluables dans l'étude, 9 de ces patients se sont opposés à la participation à l'étude après envoi de la note d'information.

**605 patients ont donc été inclus dans notre étude finale : 331 patients pour le CHU de Lille et 274 pour le CH de Roubaix. 16 patients ont été perdus de vue après la consultation initiale et les explorations n'ont pas pu être menées à leur terme.**

<b>Facteurs</b>	<b>Nombre</b>	<b>(%)</b>	
<b>Données cliniques :</b>			
Sexe (n=605) :	Hommes.	466	77%
	Femmes.	139	23%
Âge (n=605).	18-97 (56 ans)		
IMC (n=507).	Normal.	155	31%
	Surpoids ( $\geq 25$ ).	189	37%
	Obésité ( $\geq 30$ ).	163	32%
Tabagisme actif (n=605).	169	28%	
Antécédents thrombotiques (n=605).	118	20%	
<b>Biologie :</b>			
Taux d'hémoglobine de ville (g/dl) :			
- Hommes (n=309).	15,7-22 (18,1)		
- Femmes (n=89).	14,8-22 (17,7)		
Hématocrite de ville (%) :			
- Hommes (n=344).	45,5-64 (53,8)		
- Femmes (n=102).	46-68 (54)		
Taux d'hémoglobine de consultation (g/dl) :			
- Hommes (n=466).	12,2-21,8 (17,4)		
- Femmes (n=138).	13,3-21,6 (17)		
Hématocrite de consultation (%) :			
- Hommes (n=466).	37,7-63,5 (51)		
- Femmes (n=138).	41,1-68,2 (51)		
<b>Biologie moléculaire (n=599) :</b>			
JAK2 V617F+ (n=599) :	83	14%	
- VAF <2%.	9	11%	
- VAF $\geq 2\%$ .	74	89%	
Exon 12+ (n=387).	3	1%	
<b>Volume globulaire total (n=228) :</b>			
> 125%.	101	44%	
$\leq 125\%$ .	127	56%	

**Tableau 5 : Caractéristiques des patients.**

### 1. Caractéristiques cliniques

Parmi les 605 patients, nous comptons 466 hommes (77%) et 139 femmes (23%). Ils étaient âgés de 18 à 97 ans, avec une médiane d'âge de 56 ans.

69% des patients présentaient un IMC  $\geq 25$ , dont 32%  $\geq 30$ .

28% des patients présentaient un tabagisme actif. 118 patients (20%) avaient des antécédents thrombotiques.

## 2. Caractéristiques biologiques

Lorsque les données étaient disponibles, l'ensemble des patients avaient **au moins un critère** parmi le taux d'hémoglobine ou l'hématocrite (de ville ou de consultation), supérieur aux seuils de l'OMS 2016.

### a. Hémogramme de ville

Nous disposions des données de taux d'hémoglobine pour 309 hommes et 89 femmes, et d'hématocrite pour 344 hommes et 102 femmes.

**Hommes** : les taux d'hémoglobine réalisés en ville préalablement à la consultation s'étendaient entre 15,7 g/dl et 22 g/dl chez les hommes, avec une moyenne de 18,1 g/dl. Les hématocrites s'étendaient quant à eux entre 45,5 et 64 % (moyenne = 53,8%).

**Femmes** : les taux d'hémoglobine s'étendaient entre 14,8 g/dl et 22 g/dl (moyenne = 17,7 g/dl) et les hématocrites entre 46 et 68% (moyenne = 54%).

### b. Hémogramme de consultation

Nous disposions des données pour tous les hommes. Seule une femme n'a pas eu d'hémogramme au décours de sa consultation.

**Hommes** : les hémogrammes contrôlés lors de la première consultation en hématologie objectivaient des taux d'hémoglobine oscillant entre 12,2 g/dl et 21,8 g/dl (moyenne = 17,4 g/dl) et des hématocrites allant de 37,7 à 63,5% (moyenne = 51%).

**Femmes** : les taux d'hémoglobine s'étendaient de 13,3 g/dl à 21,6 g/dl (moyenne = 17 g/dl) et les hématocrites de 41,1 à 68,2% (moyenne = 51%).

### 3. Biologie moléculaire

599 patients ont eu une recherche de mutation JAK2 V617F et/ou exon 12 au décours des consultations. La recherche de mutation JAK2 V617F était positive chez 83 patients (14%) : néanmoins 9 patients (11%) avaient une VAF inférieure au seuil de significativité de 2%. La recherche de mutation de l'exon 12 de JAK2 était positive chez 3 patients (0,5%).

### 4. Mesure du volume globulaire total

228 patients ont eu une mesure du volume globulaire total en médecine nucléaire. Celle-ci était positive (VGT > 125%) pour 101 patients (44%), permettant de confirmer le caractère vrai de la polyglobulie, et négative (VGT ≤ 125%) pour 127 patients (56%), permettant de poser le diagnostic de fausse polyglobulie et d'arrêter les investigations.

377 patients n'ont pas bénéficié de cet examen, dont :

- 23 patients présentant un taux d'hématocrite de ville ou de consultation ≥ 56% (femmes) ou 60% (hommes), faisant considérer comme quasiment certain une vraie polyglobulie.
- 64 patients ayant une recherche de mutation JAK2 V617F ou exon 12 positive.
- 14 patients perdus de vue.

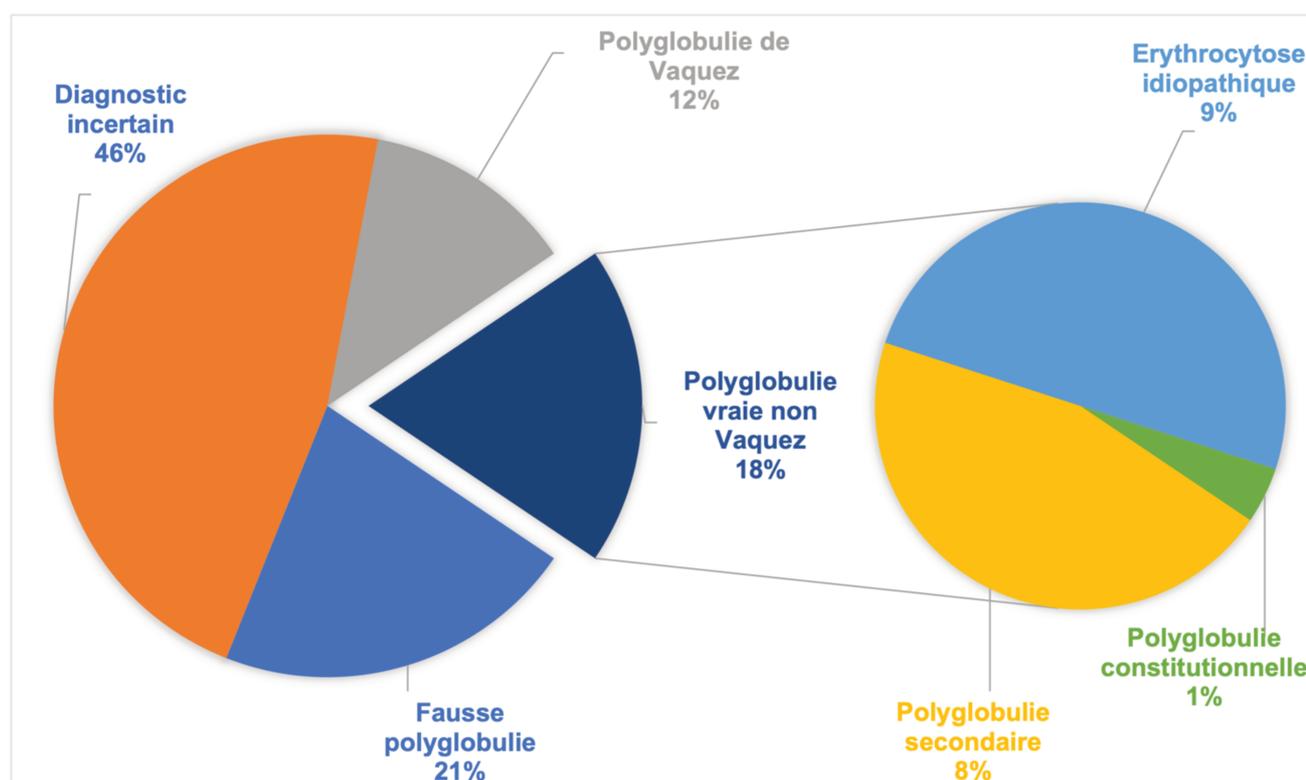
Les 276 autres patients n'ont pas bénéficié de cet examen car la tendance polyglobulique était considérée comme non significative (ou n'était pas retrouvée sur le bilan de contrôle), ou parce qu'il existait une orientation clinique évidente pour une cause secondaire, ne justifiant pas d'investigation complémentaire en hématologie. Il n'a pas été possible de classer de façon rigoureuse ces patients dans une des catégories diagnostiques de notre étude, en l'absence de polyglobulie vraie prouvée.

## II. Diagnostiques étiologiques retenus

Parmi les 605 patients inclus dans l'étude, 16 patients (3%) ont été perdus de vue au cours du suivi. 186 patients (30%) présentaient une polyglobulie vraie. 127 patients (21%) présentaient une fausse polyglobulie, prouvée par un VGT inférieur à 125%.

Diagnostic retenu (N=605)	Nombre (%)
Fausse polyglobulie.	127 (21%)
- Dont thrombocytémie essentielle.	2 (0,3%)
Polyglobulie vraie dont :	186 (30%)
- Polyglobulie de Vaquez	74 (12%)
- Polyglobulie secondaire	51 (8%)
- Érythrocytose idiopathique	56 (9%)
- Polyglobulie constitutionnelle	5 (1%)
Diagnostic incertain (pas de VGT) :	276 (46%)
- Orientation PG secondaire	120 (20%)
- Orientation fausse PG	150 (25%)
- Pas d'orientation	6 (1%)
Perdus de vue	16 (3%)

**Tableau 6 : répartition des diagnostics finaux.**



**Figure 8 : répartition des diagnostics finaux.**

Les 276 patients restant (46%) pour qui la recherche des mutations de JAK2 était négative mais qui n'ont pas eu de mesure de VGT ont été classés en tant que diagnostic incertain. Parmi ces patients, le clinicien suspectait une étiologie secondaire pour 120 d'entre eux (20%) et une fausse polyglobulie pour 150 patients (25%).

### 1. Polyglobulies de Vaquez

Parmi les 605 patients, 74 patients (12%) ont eu un diagnostic de polyglobulie de Vaquez. Les caractéristiques clinicobiologiques de ces patients sont présentées dans le tableau ci-dessous :

<b>Facteurs</b>	<b>Nombre (%)</b>
<u>Cliniques</u> (n=74) :	
- Age (médiane).	42-92 (68 ans)
- Sexe :	
o Hommes.	27 (36%)
o Femmes.	47 (64%)
- Antécédent de thrombose.	22 (30%)
- Splénomégalie (clinique ou radiologique).	10 (17%)
- Signes d'hyperviscosité.	17 (23%)
- Prurit aquagénique.	16 (22%)
<u>Hémogramme de consultation</u> (n=74) :	
- Taux d'hémoglobine (g/dl).	
o Hommes.	12,2-20,8 (17,7)
o Femmes.	13,9-21,6 (17,9)
- Hématocrite (%).	
o Hommes.	37,7-63,5 (54)
o Femmes.	45,7-68,2 (56)
- Leucocytose (> 10 G/L).	53 (72%)
- Thrombocytose (> 400 G/L).	45 (61%)
<u>Mutations JAK2</u> (n=74) :	
- V617F +.	71 (96%)
- Exon 12 +.	3 (4%)
<u>Ferritine</u> (n=59) :	
- Normale (30-400 ng/ml).	29 (49%)
- Abaissée (< 30 ng/ml).	30 (51%)
<u>EPO</u> (n=55) :	
- Abaissée (< 3,5 UI/l).	39 (71%)
- Normale (3,5-11 UI/l).	13 (24%)
<u>Culture</u> (n=18) :	
- Positive.	18 (100%).

**Tableau 7 : caractéristiques des polyglobulies de Vaquez.**

On comptait 47 femmes (64%) et 27 hommes (36%), âgés entre 42 et 92 ans, avec une médiane d'âge de 68 ans. Un tiers des patients (30%) présentaient un antécédent de thrombose. Les taux d'hémoglobine s'étalaient entre 12,2 g/dl et 20,8 g/dl chez les hommes (moyenne = 17,7 g/dl), et entre 13,9 g/dl et 21,6 g/dl (moyenne = 17,9 g/dl) chez les femmes. Les hématocrites étaient compris entre 37,7 et 63,5% chez les hommes (moyenne 54%) et entre 45,7 et 68,2% chez les femmes (moyenne 56%). Les valeurs extrêmes basses d'hémoglobine ou hématocrite étaient expliquées par le fait que certains patients avaient bénéficié de saignées avant la consultation. Ces patients étaient cependant très rares, et ne modifiaient pas la moyenne. 16% de ces patients (9 hommes et 3 femmes) avaient un taux d'hémoglobine entre 16,5 et 18,5 g/dl (hommes) ou entre 16 et 16,5 g/dl (femmes).

La majorité des patients présentait d'autres anomalies de l'hémogramme : 53 patients avaient une hyperleucocytose supérieure à 10 G/L (72%) et 45 patients présentaient une thrombocytose supérieure à 400 G/L (61%).

Concernant les données de biologie moléculaire, on retrouvait une mutation JAK2 V617F chez 96% des patients et une mutation JAK2 exon 12 chez 4% des patients. Pour les patients ayant eu un dosage d'EPO, celui-ci était abaissé dans 71% des cas. La ferritine était basse dans la moitié des cas (51%), elle n'était jamais augmentée au-delà de la norme. Enfin, la culture des progéniteurs érythrocytaires n'a été réalisée que chez 18 patients, et était toujours positive.

## 2. Fausses polyglobulies

127 patients (21%) ont eu un diagnostic de fausse polyglobulie confirmée en médecine nucléaire. Leurs caractéristiques sont décrites dans le tableau ci-dessous.

<b>Facteurs</b>	<b>Nombre (%)</b>
<u>Cliniques</u> (n=127) :	
- Age.	18-83 (52 ans)
- Sexe :	
○ Hommes.	109 (86%)
○ Femmes.	18 (14%)
- IMC (n=126) :	
○ Normal.	37 (29%)
○ Surpoids.	45 (36%)
○ Obésité.	44 (35%)
- Antécédent thrombotique.	28 (22%)
- Tabagisme actif.	27 (21%)
Taux d'hémoglobine (g/dl) :	
- Hommes.	14,6-21,8 (17,5)
- Femmes.	14,6-16,8 (15,9)
Hématocrite (%) :	
- Hommes.	42,7-62,6 (51)
- Femmes.	44,5-50,5 (46,9)

**Tableau 8 : caractéristiques des fausses polyglobulies**

Ces patients étaient âgés de 18 à 83 ans, avec une médiane de 52 ans. Ils étaient majoritairement des hommes (86%), en surpoids ou obèse (71%). 22% des patients présentaient un antécédent thrombotique, 21% étaient fumeurs. Leurs taux d'hémoglobine étaient compris entre 14,6 et 21,8 g/dl chez les hommes (moyenne = 17,5 g/dl) et entre 14,6 et 16,8 g/dl chez les femmes (moyenne 15,9 g/dl). Leurs hématocrites s'élevaient entre 42,7 et 62,6% chez les hommes (moyenne = 51%) et 44,5 et 50,5% chez les femmes (moyenne = 46,9%).

Parmi ces 127 patients, 4 présentaient une mutation de JAK2 avec une VAF en dessous du seuil de positivité de 2% (0,2 à 1,65). Seul 1 de ces 4 patients (qui avait une VAF à 1,65) avait bénéficié d'une BOM, sans argument pour un SMP.

### 3. Polyglobulies vraies non Vaguez

#### a. Polyglobulies secondaires

51 patients (8%) ont eu un diagnostic de polyglobulie secondaire. Les étiologies étaient :

- Respiratoires (insuffisance respiratoire, SAS, tabagisme, intoxication au CO) pour 44 patients (86%).
- Rénales (polykystose rénale, sténose de l'artère rénale) pour 3 patients (6%).
- Tumorale (tumeurs rénales) pour 3 patients (6%).
- Iatrogène (prise de testostérone) pour 1 patient (2%).

Les caractéristiques de ces patients étaient les suivantes :

Étiologies	Facteurs	Nombre (%)
<b>Polyglobulies secondaires (n=51)</b>	Age.	21-79 (55 ans)
	Sexe :	
	- Hommes.	38 (75%)
	- Femmes.	13 (25%)
<b>Polyglobulies secondaires respiratoires (n=44)</b>	Taux d'hémoglobine (g/dl).	
	- Hommes.	16,2-21,4 (18,5)
	- Femmes.	15,9-21,1 (18,1)
	Hématocrite (%) :	
- Hommes.	46,9-62,7 (54)	
- Femmes.	47,3-65,3 (54,2)	
<b>Polyglobulies secondaires tumorales (n=3)</b>	<u>Cliniques</u> (n=44) :	
	- Sexe :	
	o Hommes.	33 (75%)
	o Femmes.	11 (25%)
	- Tabagisme actif.	27 (61%)
	- Antécédent thrombotique.	6 (14%)
	- Antécédent ou suspicion de SAS.	9 (20%)
	<u>Biologie</u> :	
	- EPO (n=41) :	
	o Abaissée (< 3,5 UI/l).	6 (14%)
	o Normale (3,5-11 UI/l).	27 (66%)
	o Augmentée (> 11 UI/l).	8 (20%)
	- HbCO augmentée (≥ 2%) (n=21).	18 (86%)
	- PO2 abaissée (< 80 mmHg) (n=19).	8 (42%)
	<u>Polysomnographie</u> (n=20) :	
	- SAS modéré ou sévère.	12 (60%)
	EPO (n=3) :	
	- Normale (3,5-11 UI/l).	1 (33%)
	- Augmentée (> 11 UI/l).	2 (67%)

**Tableau 9 : caractéristiques des polyglobulies secondaires.**

Les 51 patients étaient âgés de 21 à 79 ans (médiane d'âge de 55 ans), 75% étaient de sexe masculin. Les taux d'hémoglobine variaient entre 16,2 et 21,4 g/dl chez les hommes (moyenne = 18,5 g/dl) et entre 15,9 et 21,1 g/dl chez les femmes (moyenne

= 18,1 g/dl). Les hématicrites étaient compris entre 46,9 et 62,7% chez les hommes (moyenne = 54%) et entre 47,3 et 65,3% chez les femmes (moyenne = 54,2%), résultats comparables aux polyglobulies de Vaquez.

Pour les patients dont le diagnostic était une polyglobulie secondaire d'origine respiratoire, il s'agissait majoritairement d'hommes (75%), fumeurs (61%), avec un antécédent de SAS (20%) ou un SAS diagnostiqué au décours de la consultation (polysomnographie positive en faveur d'un SAS modéré ou sévère dans 60% des cas lorsqu'elle était réalisée). Sur le plan biologique, l'EPO était plus souvent normale (66%). Lorsque ces examens étaient réalisés, la PO<sub>2</sub> sur gaz du sang artériel était abaissée en dessous de 80 mmHg dans 42% des cas et la carboxyhémoglobine augmentée au-dessus du seuil de 2% pour 86% des patients.

Pour les 3 polyglobulies d'origine tumorale, on observait une augmentation de l'EPO chez 2 patients (EPO respectivement dosées à 11,2 et 75,9 UI/l).

#### b. Polyglobulies constitutionnelles

5 patients (1%) ont eu un diagnostic de polyglobulie constitutionnelle familiale. Les mutations retrouvées étaient différentes pour chaque patient et comprenaient :

- Variant hétérozygote du gène VHL.
- Variant du gène HIF1.
- Variant du gène LNK (ou SH2B3).
- Délétion du gène PHD2 (ou EGLN1) à l'état hétérozygote.

Un patient s'est vu diagnostiquer une hémoglobine hyperaffine de type TAK.

Aucun antécédent familial de polyglobulie n'était connu pour ces patients.

Il s'agissait de 4 hommes et une femme, ceux-ci étaient âgés de 22 à 62 ans. Ces 5 patients avaient bénéficié d'une mesure du volume globulaire total confirmant la polyglobulie vraie.

L'hémoglobine hyperaffine de type TAK avait été suspectée sur un dosage de P50 abaissé et l'électrophorèse de l'hémoglobine, et confirmée par un séquençage des gènes des globines alpha et bêta.

Les 4 autres patients ont été diagnostiqués via un séquençage par NGS et avaient tous une P50 normale ou augmentée.

Seul le patient présentant une mutation de LNK avait un antécédent de thrombose.

### c. Érythrocytoses idiopathiques

En l'absence d'étiologie retrouvée au terme des explorations, le diagnostic d'érythrocytose idiopathique a été retenu pour 56 patients (9%).

<b>Facteurs</b>	<b>Nombre (%)</b>
<u>Cliniques</u> (n=56) :	
- Age.	18-80 (50 ans)
- Sexe :	
o Hommes.	45 (80%)
o Femmes.	11 (20%)
- Antécédent thrombotique.	15 (27%)
Taux d'hémoglobine (g/dl) (n=53) :	
- Hommes (n=44).	16-20,8 (17,8)
- Femmes (n=9).	15,4-20,1 (17,8)
Hématocrite (%) :	
- Hommes (n=44).	45,7-61,1 (52,2)
- Femmes (n=9).	45,2-58,5 (52,3)

**Tableau 10 : caractéristiques des érythrocytoses idiopathiques.**

Les patients étaient âgés de 18 à 80 ans (médiane de 50 ans). Il s'agissait principalement d'hommes (45 patients soit 80%). 27% d'entre eux avaient un antécédent thrombotique. Leurs taux d'hémoglobine oscillaient entre 16 et 20,8 g/dl chez les hommes (moyenne = 17,8 g/dl) et 15,4 et 20,1 chez les femmes (moyenne =

17,8 g/dl). Les hématokrites étaient compris entre 45,7% chez les hommes (moyenne = 52,2%) et 45,2 et 58,5% chez les femmes (moyenne = 52,3%). 1 patient avait une mutation de JAK2 positive avec une VAF à 0,49, soit un résultat en dessous du seuil de significativité ne permettant pas de poser le diagnostic de polyglobulie de Vaquez (le patient n'avait néanmoins pas bénéficié de BOM).

L'exhaustivité du bilan étiologique variait néanmoins suivant les patients. La répartition des examens réalisés pour ces patients est présentée ci-dessous.

PO2	P50	HbCO	MethHb	Cult.	EpHb	HBA/HBB	JAK2 V617F	JAK2 exon 12	NGS	Écho. abdo	VGT	EFR	Polysomn.	BOM	IRMc
23 (41%)	28 (50%)	23 (41%)	22 (39%)	37 (66%)	26 (46%)	0 (0%)	56 (100%)	52 (93%)	6 (11%)	44 (79%)	50 (89%)	9 (16%)	19 (34%)	9 (16%)	4 (7%)

**Tableau 11 : répartition des examens réalisés pour les érythrocytoses idiopathiques.** PO2 = Pression partielle en O2 sur gaz de sang artériel ; HbCO = carboxyhémoglobinémie ; MethHb = méthémoglobinémie ; Cult. = culture des progéniteurs érythrocytaires ; EpHb = électrophorèse de l'hémoglobine ; HBA/HBB = séquençage des gènes des globines alpha et bêta ; NGS = panel NGS des anomalies constitutionnelles des érythrocytoses idiopathiques ; Écho. Abdo = échographie abdominale ; VGT = mesure isotopique du volume globulaire total ; EFR = explorations fonctionnelles respiratoires ; Polysomn. = polysomnographie ; BOM = biopsie ostéomédullaire ; IRMc = imagerie par résonance magnétique cérébrale.

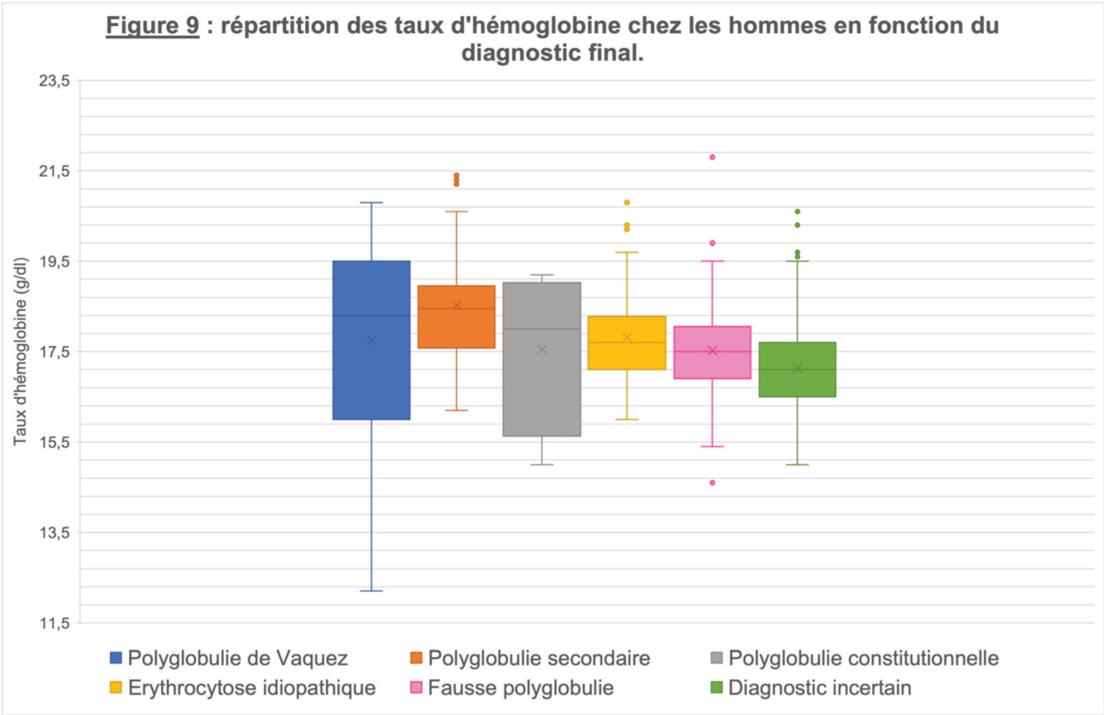
#### 4. Diagnostic incertain

276 patients n'ont pu être classés dans un diagnostic formel dans notre étude, en l'absence de réalisation de VGT. Une orientation diagnostique et une prise en charge étaient néanmoins retenues par le clinicien sur les données cliniques et biologiques des patients : une étiologie secondaire était suspectée pour 120 patients (44%) et une fausse polyglobulie pour 150 patients (54%).

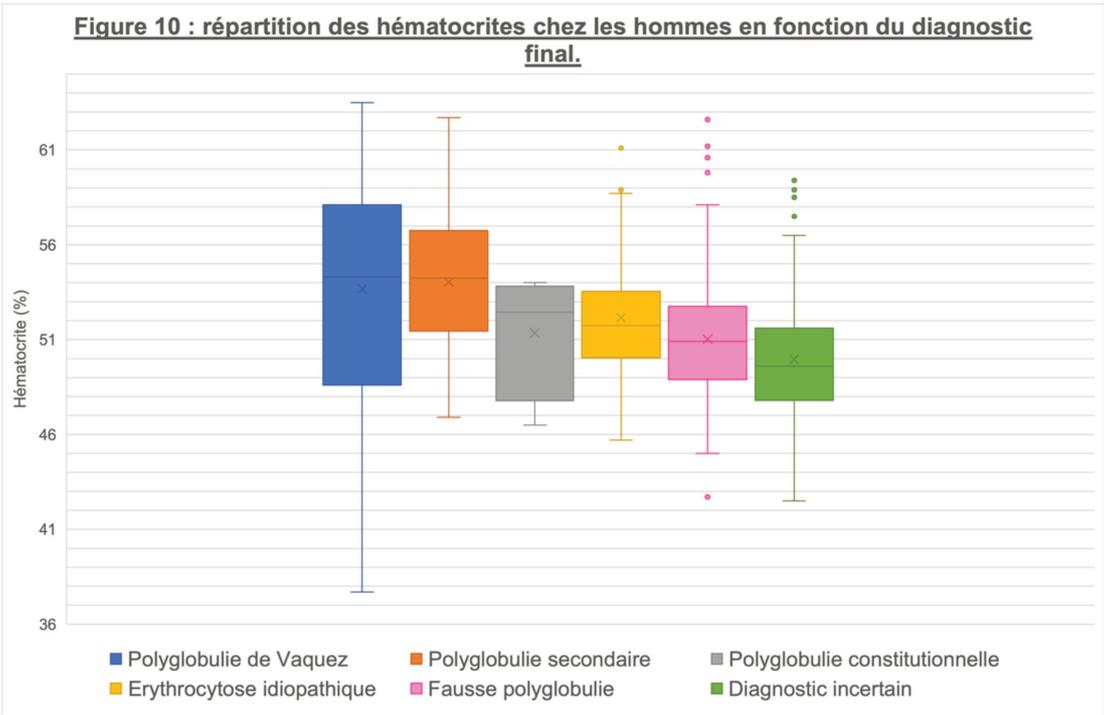
#### 5. Répartition des taux d'hémoglobine et des hématokrites selon le sexe et le diagnostic retenu

Les graphiques suivants représentent la répartition des taux d'hémoglobine et des hématokrites chez les hommes et les femmes, en fonction du diagnostic retenu au

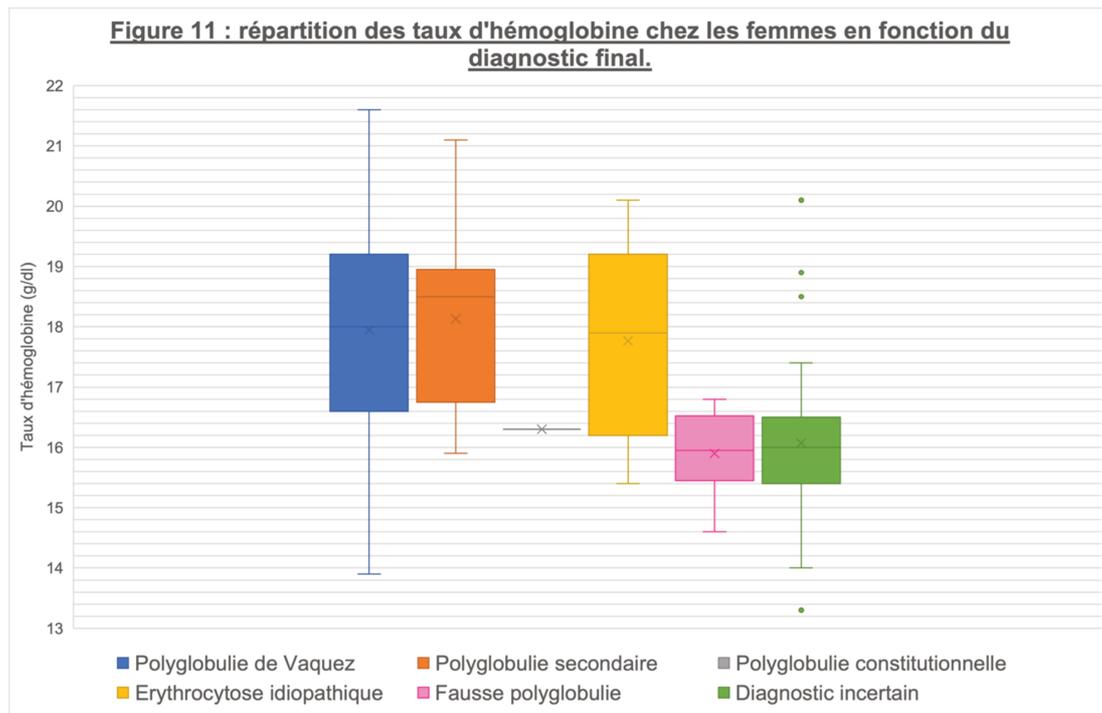
terme des explorations. Ainsi, chez les hommes, on observe des taux d'hémoglobine médians similaires pour l'ensemble des diagnostics étiologiques (figure 9).



De la même façon, les hématocrites médians sont semblables entre les différents groupes (figure 10).

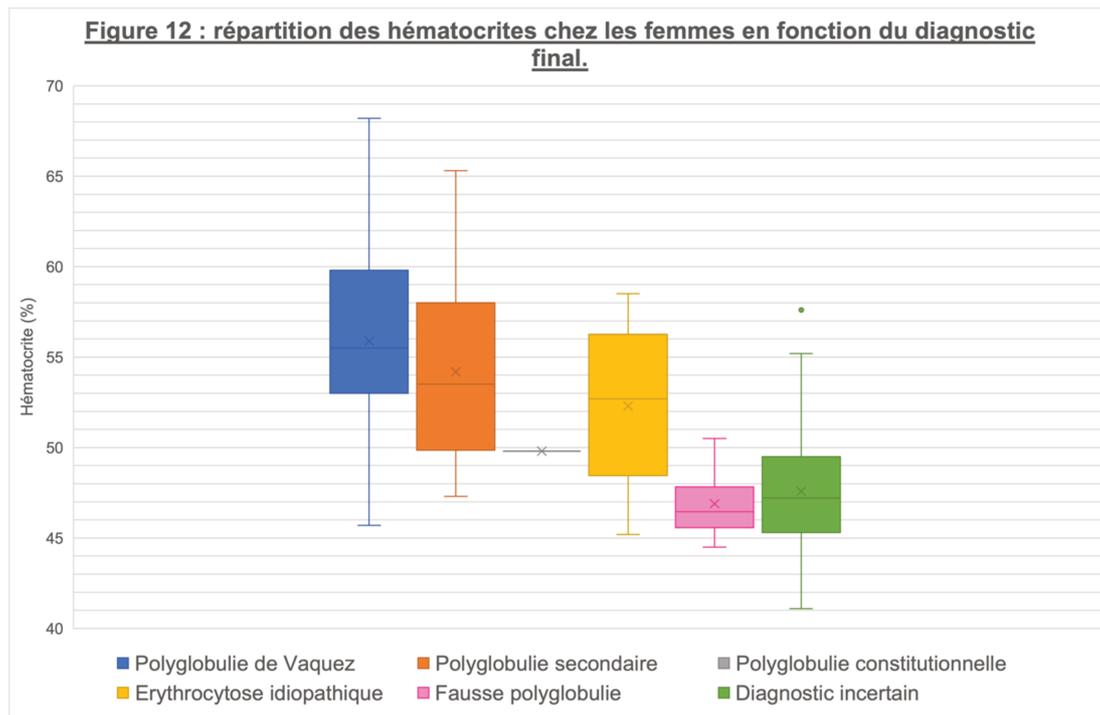


La différence paraît néanmoins plus marquée chez les femmes. En effet, la répartition des taux d'hémoglobine (figure 11) semble être au-dessus du seuil de 16,5 g/dl pour les polyglobulies vraies, tandis qu'elle est plutôt en dessous du seuil de 16,5 g/dl pour les fausses polyglobulies et diagnostics incertains.



De même, la répartition des hématocrites (figure 12) est différente, avec un seuil de 49% semblant séparer les polyglobulies vraies des fausses polyglobulies et diagnostics incertains.

Ces résultats pourraient suggérer que l'élévation du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite serait plus fiable chez la femme pour différencier les vraies des fausses polyglobulies. L'importance du VGT pour distinguer les vraies des fausses polyglobulies serait plus déterminante chez les hommes.



### III. Analyses statistiques

#### 1. Objectif principal : polyglobulies vraies versus fausses polyglobulies

Afin de répondre à notre objectif principal, nous avons réalisé une analyse univariée puis multivariée afin de comparer les vraies des fausses polyglobulies. Les résultats de ces analyses sont détaillés dans les tableaux 12 et 13 ci-dessous.

Ainsi, les facteurs apparaissant comme prédictifs d'une polyglobulie vraie dans l'analyse univariée étaient : un âge plus élevé (OR=1,03 [1,01-1,04],  $p < 0,0101$ ), un sexe féminin (OR=3,79 [2,16-6,93],  $p < 0,001$ ), la présence d'un prurit aquagénique (OR=6,07 [2,06-25,97],  $p = 0,004$ ), des signes d'hyperviscosité (OR=2,64 [1,16-6,80],  $p = 0,029$ ), un taux d'hémoglobine modérément (OR=5,33 [2,29-12,95],  $p < 0,001$ ) ou très élevé (OR=8,38 [2,05-57,21],  $p = 0,009$ ), un hématokrite modérément (OR=2,55 [1,23-5,40],  $p = 0,013$ ) ou très élevé (OR=21 [9,04-54,32],  $p < 0,001$ ), une hyperleucocytose (OR=2,67 [1,59-4,59],  $p < 0,001$ ), une thrombocytose (OR=20,96 [6,31-129,98],  $p < 0,001$ ), une EPO sérique abaissée (OR=9,46 [4,36-23,72],  $p < 0,001$ ),

une ferritinémie abaissée (OR=4,94 [2,27-12,42], p<0,001) et la présence d'une splénomégalie à l'imagerie abdominale (OR=3,12 [1,63-6,42], p=0,001). Un IMC  $\geq$  30 (OR=0,5 [0,28-0,88], p=0,018) et une ferritinémie augmentée (OR=0,45 [0,22-0,89], p=0,025) étaient plutôt associés à une fausse polyglobulie. Un antécédent de thrombose (p=0,687) ou une érythrose faciale (p=0,173) n'étaient pas associés à une polyglobulie vraie.

Variables		Fausse polyglobulie n=127	Polyglobulie vraie n=186	OR univarié (IC95, p)	OR multivariée (IC95, p)
Centre	CHRU	82 (41.4)	116 (58.6)	-	-
	Roubaix	44 (38.6)	70 (61.4)	1.12 (0.70-1.81, p=0.625)	0.80 (0.40-1.58, p=0.519)
Age	Moyenne (DS)	51.0 (15.3)	58.6 (17.1)	1.03 (1.01-1.04, p<0.001)	1.02 (1.00-1.04, p=0.125)
Sexe	Homme	108 (48.6)	114 (51.4)	-	-
	Femme	18 (20.0)	72 (80.0)	3.79 (2.16-6.93, p<0.001)	1.78 (0.76-4.22, p=0.184)
IMC	Normal	37 (34.3)	71 (65.7)	-	-
	Surpoids	44 (37.9)	72 (62.1)	0.85 (0.49-1.47, p=0.568)	1.26 (0.61-2.65, p=0.529)
	Obésité	45 (51.1)	43 (48.9)	0.50 (0.28-0.88, p=0.018)	0.67 (0.30-1.47, p=0.320)
Tabagisme	Non	99 (40.9)	143 (59.1)	-	-
	Oui	27 (38.6)	43 (61.4)	1.10 (0.64-1.92, p=0.726)	1.64 (0.77-3.57, p=0.201)
Antécédent de thrombose	Non	98 (41.0)	141 (59.0)	-	-
	Oui	28 (38.4)	45 (61.6)	1.12 (0.66-1.93, p=0.687)	1.13 (0.55-2.34, p=0.731)
Antécédent familial de néoplasie myéloproliférative	Non	123 (40.3)	182 (59.7)	-	-
	Oui	3 (42.9)	4 (57.1)	0.90 (0.20-4.64, p=0.893)	-
Prurit	Non	123 (43.2)	162 (56.8)	-	-
	Oui	3 (11.1)	24 (88.9)	6.07 (2.06-25.97, p=0.004)	4.17 (0.98-23.71, p=0.072)
Signes d'hyperviscosité	Non	119 (42.5)	161 (57.5)	-	-
	Oui	7 (21.9)	25 (78.1)	2.64 (1.16-6.80, p=0.029)	0.90 (0.25-3.24, p=0.867)
Erythrose faciale	Non	112 (41.9)	155 (58.1)	-	-
	Oui	14 (31.1)	31 (68.9)	1.60 (0.83-3.23, p=0.173)	0.85 (0.31-2.22, p=0.735)
Antécédent ou symptômes évocateurs d'apnée du sommeil	Non	108 (40.0)	162 (60.0)	-	-
	Oui	18 (42.9)	24 (57.1)	0.89 (0.46-1.74, p=0.726)	-
Taux d'hémoglobine	Normale	22 (51.2)	21 (48.8)	-	-
	Elevée	90 (50.6)	88 (49.4)	1.02 (0.52-2.00, p=0.944)	0.64 (0.19-2.01, p=0.444)
	Modérée	12 (16.4)	61 (83.6)	5.33 (2.29-12.95, p<0.001)	1.18 (0.23-6.08, p=0.844)
	Sevère	2 (11.1)	16 (88.9)	8.38 (2.05-57.21, p=0.009)	1.66 (0.15-22.80, p=0.688)
Taux d'hématocrite	Normale	42 (65.6)	22 (34.4)	-	-
	Elevée	52 (54.2)	44 (45.8)	1.62 (0.85-3.14, p=0.150)	3.82 (1.37-11.89, p=0.014)
	Modérée	24 (42.9)	32 (57.1)	2.55 (1.23-5.40, p=0.013)	5.28 (1.70-17.98, p=0.005)
	Sevère	8 (8.3)	88 (91.7)	21.00 (9.04-54.32, p<0.001)	14.11 (2.88-79.37, p=0.002)
Taux de leucocyte	Normale	101 (47.4)	112 (52.6)	-	-
	Elevée	25 (25.3)	74 (74.7)	2.67 (1.59-4.59, p<0.001)	0.81 (0.35-1.83, p=0.608)
Taux de plaquette	Normale	124 (47.1)	139 (52.9)	-	-
	Elevée	2 (4.1)	47 (95.9)	20.96 (6.31-129.98, p<0.001)	9.69 (2.07-72.94, p=0.009)
Taux d'érythropoïétine sérique	Normale	84 (49.7)	85 (50.3)	-	-
	Abaissée	7 (9.5)	67 (90.5)	9.46 (4.36-23.72, p<0.001)	1.50 (0.48-4.99, p=0.490)
	Augmentée	35 (50.7)	34 (49.3)	0.96 (0.55-1.68, p=0.886)	0.53 (0.24-1.10, p=0.095)
Ferritinémie	Normale	94 (42.9)	125 (57.1)	-	-
	Abaissée	7 (13.2)	46 (86.8)	4.94 (2.27-12.42, p<0.001)	3.57 (1.18-11.76, p=0.028)
	Augmentée	25 (62.5)	15 (37.5)	0.45 (0.22-0.89, p=0.025)	0.56 (0.24-1.29, p=0.180)
Splénomégalie radiologique	Non	114 (44.9)	140 (55.1)	-	-
	Oui	12 (20.7)	46 (79.3)	3.12 (1.63-6.42, p=0.001)	1.68 (0.62-4.69, p=0.310)

OR : odd ratio ; IC95 : Intervalle de confiance à 95% ; DS : Déviation standard

**Tableau 12 : régression logistique univariée et multivariée comparant vraie et fausse polyglobulie.**

Variable		N	Odds ratio	p
Centre	CHRU	198	Reference	
	Roubaix	114	0.80 (0.40, 1.58)	0.519
Age		312	1.02 (1.00, 1.04)	0.125
Sexe	Homme	222	Reference	
	Femme	90	1.78 (0.76, 4.22)	0.184
IMC	Normal	108	Reference	
	Surpoids	116	1.26 (0.61, 2.65)	0.529
	Obésité	88	0.67 (0.30, 1.47)	0.320
Tabagisme	Non	242	Reference	
	Oui	70	1.64 (0.77, 3.57)	0.201
Antécédent de thrombose	Non	239	Reference	
	Oui	73	1.13 (0.55, 2.34)	0.731
Prurit	Non	285	Reference	
	Oui	27	4.17 (0.98, 23.71)	0.072
Signes d'hyperviscosité	Non	280	Reference	
	Oui	32	0.90 (0.25, 3.24)	0.867
Erythrose faciale	Non	267	Reference	
	Oui	45	0.85 (0.31, 2.22)	0.735
Taux d'hémoglobine	Normal	43	Reference	
	Peu élevé	78	0.64 (0.19, 2.01)	0.444
	Modérément élevé	73	1.18 (0.23, 6.08)	0.844
	Très élevé	18	1.66 (0.15, 22.80)	0.688
Taux d'hématocrite	Normal	64	Reference	
	Peu élevé	96	3.82 (1.37, 11.89)	0.014
	Modérément élevé	56	5.28 (1.70, 17.98)	0.005
	Très élevé	96	14.11 (2.88, 79.37)	0.002
Taux de leucocyte	Normale	213	Reference	
	Elevée	99	0.81 (0.35, 1.83)	0.608
Taux de plaquette	Normale	263	Reference	
	Elevée	49	9.69 (2.07, 72.94)	0.009
Taux d'érythropoïétine sérique	Normale	169	Reference	
	Abaissée	74	1.50 (0.48, 4.99)	0.490
	Augmentée	69	0.53 (0.24, 1.10)	0.095
Ferritinémie	Normale	219	Reference	
	Abaissée	53	3.57 (1.18, 11.76)	0.028
	Augmentée	40	0.56 (0.24, 1.29)	0.180
Splénomégalie radiologique	Non	254	Reference	
	Oui	58	1.68 (0.62, 4.69)	0.310

0.2 0.5 1 2 5 10 50

**Tableau 13 : régression logistique multivariée comparant polyglobulies vraies et fausses polyglobulies.**

En analyse multivariée, les facteurs prédictifs d'une polyglobulie vraie sont :

- L'hématocrite, avec une prédiction d'autant plus forte que l'élévation de l'hématocrite est élevée (hématocrite peu élevé (OR=3,82 [1,37-11,89],  $p=0,014$ ), modérément élevé (OR=5,28 [1,70-17,98],  $p=0,005$ ) et très élevé (OR=14,11 [2,88-79,37],  $p=0,002$ )),
- La thrombocytose (OR=9,69 [2,07-72,94],  $p=0,009$ ),
- Une valeur de ferritine abaissée (OR=3,57 [1,18-11,76],  $p=0,028$ ).

Le taux d'hémoglobine n'apparaît pas significatif dans cette analyse multivariée.

## 2. Objectifs secondaires

### a. Polyglobulies de Vaquez vs polyglobulies vraies non Vaquez

Dans un second temps, nous avons voulu connaître les facteurs prédictifs d'une polyglobulie de Vaquez ou d'une polyglobulie vraie « non Vaquez ». Les polyglobulies de Vaquez avaient un âge significativement plus élevé (médiane de 68,5 [57,5-80] vs 53 ans [40,75-64],  $p<0,001$ ). Apparaissaient également en analyse univariée comme prédictifs de polyglobulie de Vaquez les facteurs suivants : le sexe féminin ( $p<0,001$ ), un taux d'hématocrite élevé ( $p<0,001$ ), un prurit aquagénique ( $p=0,0078$ ), des signes d'hyperviscosité ( $p=0,0040$ ), une hyperleucocytose ( $p<0,001$ ), une thrombocytose ( $p<0,001$ ), une EPO sérique abaissée ( $p<0,001$ ), une ferritinémie abaissée ( $p<0,001$ ), une splénomégalie clinique ( $p=0,0256$ ) ou radiologique ( $p<0,001$ ). Le tabagisme actif ( $p<0,001$ ) et un antécédent de SAS ( $p=0,0241$ ) étaient plutôt liés aux polyglobulies vraies non Vaquez. Faute d'effectif suffisant, nous n'avons pas pu réaliser d'analyse multivariée.

Variables		Tout	Polyglobulie vraie non Vaquez	Polyglobulie de Vaquez	p-value	
		(n=186)	(n= 112)	(n=74)		
Centre (%)	CHRU	116 ( 62.4)	78 ( 69.6)	38 ( 51.4)	0,0180	†
	Roubaix	70 ( 37.6)	34 ( 30.4)	36 ( 48.6)		
Sexe (%)	Homme	114 ( 61.3)	87 ( 77.7)	27 ( 36.5)	<0.001	†
	Femme	72 ( 38.7)	25 ( 22.3)	47 ( 63.5)		
Age (médiane [IIQ])		59.00 [48.00, 72.75]	53.00 [40.75, 64.00]	68.50 [57.50, 80.00]	<0.001	‡‡
IMC (%)	Normal	61 ( 37.9)	34 ( 34.0)	27 ( 44.3)	0,3412	†
	Surpoids	63 ( 39.1)	40 ( 40.0)	23 ( 37.7)		
	Obésité	37 ( 23.0)	26 ( 26.0)	11 ( 18.0)		
Tabagisme actif (%)	Non	143 ( 76.9)	74 ( 66.1)	69 ( 93.2)	<0.001	†
	Oui	43 ( 23.1)	38 ( 33.9)	5 ( 6.8)		
Antécédent thrombotique (%)	Non	141 ( 75.8)	89 ( 79.5)	52 ( 70.3)	0,2083	†
	Oui	45 ( 24.2)	23 ( 20.5)	22 ( 29.7)		
Taux d'hémoglobine de consultation (%)	Normal	21 ( 11.5)	8 ( 7.3)	13 ( 17.6)	0,0251	†
	Peu élevé	87 ( 47.5)	61 ( 56.0)	26 ( 35.1)		
	Modérément élevé	59 ( 32.2)	32 ( 29.4)	27 ( 36.5)		
	Très élevé	16 ( 8.7)	8 ( 7.3)	8 ( 10.8)		
Hématocrite de consultation (%)	Normal	22 ( 12.0)	12 ( 11.0)	10 ( 13.5)	<0.001	†
	Peu élevé	43 ( 23.5)	35 ( 32.1)	8 ( 10.8)		
	Modérément élevé	32 ( 17.5)	27 ( 24.8)	5 ( 6.8)		
	Très élevé	86 ( 47.0)	35 ( 32.1)	51 ( 68.9)		
Prurit aquagénique (%)	Non	162 ( 87.1)	104 ( 92.9)	58 ( 78.4)	0,0078	†
	Oui	24 ( 12.9)	8 ( 7.1)	16 ( 21.6)		
Erythrose faciale (%)	Non	155 ( 83.3)	99 ( 88.4)	56 ( 75.7)	0,0378	†
	Oui	31 ( 16.7)	13 ( 11.6)	18 ( 24.3)		
Signes d'hyperviscosité (%)	Non	161 ( 86.6)	104 ( 92.9)	57 ( 77.0)	0,0040	†
	Oui	25 ( 13.4)	8 ( 7.1)	17 ( 23.0)		
Splénomégalie clinique (%)	Non	172 ( 92.5)	108 ( 96.4)	64 ( 86.5)	0,0256	†
	Oui	14 ( 7.5)	4 ( 3.6)	10 ( 13.5)		
Antécédent ou symptômes de SAS (%)	Non	162 ( 87.1)	92 ( 82.1)	70 ( 94.6)	0,0241	†
	Oui	24 ( 12.9)	20 ( 17.9)	4 ( 5.4)		
Taux de leucocytes (%)	Normal	110 ( 60.1)	89 ( 81.7)	21 ( 28.4)	<0.001	†
	Elevé	73 ( 39.9)	20 ( 18.3)	53 ( 71.6)		
Taux de plaquettes (%)	Normal	136 ( 74.3)	107 ( 98.2)	29 ( 39.2)	<0.001	†
	Elevé	47 ( 25.7)	2 ( 1.8)	45 ( 60.8)		
EPO sérique (%)	Normale	81 ( 49.7)	68 ( 63.0)	13 ( 23.6)	<0.001	†
	Abaissée	51 ( 31.3)	12 ( 11.1)	39 ( 70.9)		
	Augmentée	31 ( 19.0)	28 ( 25.9)	3 ( 5.5)		
Ferritinémie (%)	Normale	100 ( 68.5)	71 ( 81.6)	29 ( 49.2)	<0.001	‡‡
	Abaissée	35 ( 24.0)	5 ( 5.7)	30 ( 50.8)		
	Augmentée	11 ( 7.5)	11 ( 12.6)	0 ( 0.0)		
PO2 (%)	Normale	38 ( 71.7)	33 ( 73.3)	5 ( 62.5)	0,6730	‡‡
	Abaissée	15 ( 28.3)	12 ( 26.7)	3 ( 37.5)		
Culture des progéniteurs érythrocytaires (%)	Absence	65 ( 74.7)	65 ( 94.2)	0 ( 0.0)	<0.001	‡‡
	Pousse spontanée	22 ( 25.3)	4 ( 5.8)	18 ( 100.0)		
Splénomégalie radiologique (%)	Non	93 ( 81.6)	74 ( 91.4)	19 ( 57.6)	<0.001	†
	Oui	21 ( 18.4)	7 ( 8.6)	14 ( 42.4)		
EFR (%)	Pas d'IRC	18 ( 94.7)	17 ( 94.4)	1 ( 100.0)	>0.999	‡‡
	IRC	1 ( 5.3)	1 ( 5.6)	0 ( 0.0)		
Polysomnographie (%)	Pas de SAS ou SAS léger	33 ( 70.2)	32 ( 71.1)	1 ( 50.0)	0,5116	‡‡
	SAS modéré/sévère	14 ( 29.8)	13 ( 28.9)	1 ( 50.0)		
BOM (%)	Normale	11 ( 73.3)	11 ( 84.6)	0 ( 0.0)	0,0571	‡‡
	Compatible avec une PV	4 ( 26.7)	2 ( 15.4)	2 ( 100.0)		

† : test du Chi2 ; ‡‡ : test de Fisher ; ‡ : test de Student ; ‡‡ : test de Wilcoxon ; \* : pas de test réalisable ; IIQ : intervalle interquartile ; DS : Déviation standard

IMC = indice de masse corporelle ; SAS = syndrome d'apnée du sommeil ; PO2 = pression artérielle en oxygène ; EFR = explorations fonctionnelles respiratoires ; IRC = insuffisance respiratoire chronique ; BOM = biopsie ostéomédullaire.

### **Tableau 14 : comparaison des polyglobulies de Vaquez et des polyglobulies vraies non Vaquez.**

Nous avons ensuite comparé les résultats entre les polyglobulies de Vaquez et les polyglobulies vraies secondaires :

Variables		Tout (n=125)	Polyglobulie secondaire (n= 51)	Polyglobulie de Vaquez (n=74)	p-value
Centre (%)	CHRU	69 ( 55.2)	31 ( 60.8)	38 ( 51.4)	0,3902 †
	Roubaix	56 ( 44.8)	20 ( 39.2)	36 ( 48.6)	
Sexe (%)	Homme	65 ( 52.0)	38 ( 74.5)	27 ( 36.5)	<0.001 †
	Femme	60 ( 48.0)	13 ( 25.5)	47 ( 63.5)	
Âge (moyenne (DS))		62.72 (15.80)	54.08 (15.22)	68.68 (13.31)	<0.001 ‡
IMC (%)	Normal	39 ( 37.1)	12 ( 27.3)	27 ( 44.3)	0,0693 †
	Surpoids	39 ( 37.1)	16 ( 36.4)	23 ( 37.7)	
	Obésité	27 ( 25.7)	16 ( 36.4)	11 ( 18.0)	
Tabagisme actif (%)	Non	93 ( 74.4)	24 ( 47.1)	69 ( 93.2)	<0.001 †
	Oui	32 ( 25.6)	27 ( 52.9)	5 ( 6.8)	
Antécédent thrombotique (%)	Non	96 ( 76.8)	44 ( 86.3)	52 ( 70.3)	0,0618 †
	Oui	29 ( 23.2)	7 ( 13.7)	22 ( 29.7)	
Taux d'hémoglobine de consultation (%)	Normal	15 ( 12.0)	2 ( 3.9)	13 ( 17.6)	0,1366 †
	Peu élevé	49 ( 39.2)	23 ( 45.1)	26 ( 35.1)	
	Modérément élevé	47 ( 37.6)	20 ( 39.2)	27 ( 36.5)	
	Très élevé	14 ( 11.2)	6 ( 11.8)	8 ( 10.8)	
Hématocrite de consultation (%)	Normal	15 ( 12.0)	5 ( 9.8)	10 ( 13.5)	0,0082 †
	Peu élevé	19 ( 15.2)	11 ( 21.6)	8 ( 10.8)	
	Modérément élevé	17 ( 13.6)	12 ( 23.5)	5 ( 6.8)	
	Très élevé	74 ( 59.2)	23 ( 45.1)	51 ( 68.9)	
Prurit aquagénique (%)	Non	105 ( 84.0)	47 ( 92.2)	58 ( 78.4)	0,0692 †
	Oui	20 ( 16.0)	4 ( 7.8)	16 ( 21.6)	
Erythrose faciale (%)	Non	97 ( 77.6)	41 ( 80.4)	56 ( 75.7)	0,6867 †
	Oui	28 ( 22.4)	10 ( 19.6)	18 ( 24.3)	
Signes d'hyperviscosité (%)	Non	103 ( 82.4)	46 ( 90.2)	57 ( 77.0)	0,0967 †
	Oui	22 ( 17.6)	5 ( 9.8)	17 ( 23.0)	
Splénomégalie clinique (%)	Non	114 ( 91.2)	50 ( 98.0)	64 ( 86.5)	0,0270 ††
	Oui	11 ( 8.8)	1 ( 2.0)	10 ( 13.5)	
Antécédent ou symptômes de SAS (%)	Non	109 ( 87.2)	39 ( 76.5)	70 ( 94.6)	0,0068 †
	Oui	16 ( 12.8)	12 ( 23.5)	4 ( 5.4)	
Taux de leucocytes (%)	Normal	60 ( 48.0)	39 ( 76.5)	21 ( 28.4)	<0.001 †
	Elevé	65 ( 52.0)	12 ( 23.5)	53 ( 71.6)	
Taux de plaquettes (%)	Normal	79 ( 63.2)	50 ( 98.0)	29 ( 39.2)	<0.003 †
	Elevé	46 ( 36.8)	1 ( 2.0)	45 ( 60.8)	
EPO sérique (%)	Normale	43 ( 41.7)	30 ( 62.5)	13 ( 23.6)	<0.001 †
	Abaissée	45 ( 43.7)	6 ( 12.5)	39 ( 70.9)	
	Augmentée	15 ( 14.6)	12 ( 25.0)	3 ( 5.5)	
Ferritinémie (%)	Normale	64 ( 64.0)	35 ( 85.4)	29 ( 49.2)	<0.001 ††
	Abaissée	33 ( 33.0)	3 ( 7.3)	30 ( 50.8)	
	Augmentée	3 ( 3.0)	3 ( 7.3)	0 ( 0.0)	
PO2 (%)	Normale	17 ( 60.7)	12 ( 60.0)	5 ( 62.5)	>0.999 ††
	Abaissée	11 ( 39.3)	8 ( 40.0)	3 ( 37.5)	
Culture des progéniteurs érythrocytaires (%)	Absence	26 ( 56.5)	26 ( 92.9)	0 ( 0.0)	<0.001 †
	Pousse spontanée	20 ( 43.5)	2 ( 7.1)	18 (100.0)	
Splénomégalie radiologique (%)	Non	47 ( 72.3)	28 ( 87.5)	19 ( 57.6)	0,0156 †
	Oui	18 ( 27.7)	4 ( 12.5)	14 ( 42.4)	
EFR (%)	Pas d'IRC	8 ( 88.9)	7 ( 87.5)	1 (100.0)	>0.999 ††
	IRC	1 ( 11.1)	1 ( 12.5)	0 ( 0.0)	
Polysomnographie (%)	Pas de SAS ou SAS léger	10 ( 41.7)	9 ( 40.9)	1 ( 50.0)	>0.999 ††
	SAS modéré/sévère	14 ( 58.3)	13 ( 59.1)	1 ( 50.0)	
BOM (%)	Normale	3 ( 60.0)	3 (100.0)	0 ( 0.0)	0,1 ††
	Compatible avec une PV	2 ( 40.0)	0 ( 0.0)	2 (100.0)	

† : test du Chi2 ; †† : test de Fisher ; ‡ : test de Student ; †† : test de Wilcoxon ; \* : pas de test réalisable ; IIQ : intervalle interquartile ; DS : Déviation standard

IMC = indice de masse corporelle ; SAS = syndrome d'apnée du sommeil ; PO2 = pression artérielle en oxygène ; EFR = explorations fonctionnelles respiratoires ; IRC = insuffisance respiratoire chronique ; BOM = biopsie ostéomédullaire.

**Tableau 15 : comparaison des polyglobulies de Vaquez et des polyglobulies secondaires.**

Les résultats étaient similaires, sauf pour le taux d'hémoglobine ( $p=0,1366$ ), l'érythrose faciale ( $p=0,6867$ ) et les signes cliniques d'hyperviscosité ( $p=0,0967$ ) dont la répartition était semblable dans les deux groupes.

b. Comparaisons des fausses polyglobulies prouvées avec les fausses polyglobulies présomptives et des polyglobulies secondaires prouvées avec les polyglobulies secondaires présomptives

Nous avons voulu étudier les 276 patients ayant eu un diagnostic « incertain » faute d'explorations menées à leur terme, dont le diagnostic probable retenu par le clinicien correspondait néanmoins soit à celui d'une polyglobulie secondaire, soit à celui d'une fausse polyglobulie.

Dans un premier temps, nous avons donc comparé les patients suspects de fausse polyglobulie avec les patients ayant une fausse polyglobulie prouvée au VGT. Les résultats sont détaillés dans le tableau 16. Les deux groupes ne présentaient pas de différence significative, hormis sur la présence plus fréquente de la mutation JAK2 V617F avec une très faible VAF ( $p=0,0474$ ) et des taux d'hémoglobine et d'hématocrite plus élevés ( $p<0,001$ ) chez les fausses polyglobulies prouvées, sur le tabagisme ( $p=0,037$ ) et l'érythrose faciale ( $p=0,022$ ), plus élevés chez les diagnostics incertains suspects de fausse polyglobulie.

De la même façon, nous avons comparé les diagnostics incertains suspects de polyglobulies secondaires aux polyglobulies secondaires vraies. La seule différence significative entre ces deux groupes était les taux d'hémoglobine et l'hématocrite, ici également plus élevés dans le groupe avec polyglobulie secondaire prouvée.

Variables		Fausse polyglobulie				Polyglobulie secondaire			
		Toutes (n=277)	Prouvée (n=127)	Présomptive (n=150)	p-value	Toutes (n=171)	Prouvée (n=51)	Présomptive (n=120)	p-value
Centre (%)	CHRU	151 (54.5)	82 (64.6)	69 (46.0)	0,003 †	83 (48.5)	31 (60.8)	52 (43.3)	0,055 †
	Roubaix	126 (45.5)	45 (35.4)	81 (54.0)		88 (51.5)	20 (39.2)	68 (56.7)	
Sexe (%)	Homme	232 (83.8)	109 (85.8)	123 (82.0)	0,486 †	138 (80.7)	38 (74.5)	100 (83.3)	0,26 †
	Femme	45 (16.2)	18 (14.2)	27 (18.0)		33 (19.3)	13 (25.5)	20 (16.7)	
Âge (médiane [IQR])		55.00 [41.00, 66.00]	52.00 [40.00, 63.50]	56.50 [43.00, 68.00]	0,081 ††	55.00 [42.50, 63.50]	55.00 [43.50, 64.50]	56.00 [41.00, 63.00]	0,7714 ††
IMC (%)	Normal	69 (24.9)	37 (29.1)	32 (21.3)	0,2504 †	32 (18.7)	12 (23.5)	20 (16.7)	0,258 †
	Surpoids	95 (34.3)	45 (35.4)	50 (33.3)		42 (24.6)	16 (31.4)	26 (21.7)	
	Obésité	73 (26.4)	44 (34.6)	29 (19.3)		66 (38.6)	16 (31.4)	50 (41.7)	
	NA	40 (14.4)	1 (0.8)	39 (26.0)		31 (18.1)	7 (13.7)	24 (20.0)	
Tabagisme actif (%)	Non	233 (84.1)	100 (78.7)	133 (88.7)	0,037 †	67 (39.2)	24 (47.1)	43 (35.8)	0,228 †
	Oui	44 (15.9)	27 (21.3)	17 (11.3)		104 (60.8)	27 (52.9)	77 (64.2)	
Antécédent thrombotique (%)	Non	229 (82.7)	99 (78.0)	130 (86.7)	0,08 †	144 (84.2)	44 (86.3)	100 (83.3)	0,8 †
	Oui	48 (17.3)	28 (22.0)	20 (13.3)		27 (15.8)	7 (13.7)	20 (16.7)	
Taux d'hémoglobine de consultation (médiane [IQR])		16.80 [16.10, 17.50]	17.30 [16.60, 17.90]	16.50 [16.00, 17.10]	<0.001 ††	17.60 [16.90, 18.45]	18.50 [17.55, 18.90]	17.40 [16.70, 18.02]	<0.001 ††
Taux d'hémoglobine de consultation (%)	Normal	81 (29.2)	22 (17.3)	59 (39.3)	*	20 (11.7)	2 (3.9)	18 (15.0)	*
	Peu élevé	180 (65.0)	91 (71.7)	89 (59.3)		108 (63.2)	23 (45.1)	85 (70.8)	
	Modérément élevé	14 (5.1)	12 (9.4)	2 (1.3)		35 (20.5)	20 (39.2)	15 (12.5)	
	Très élevé	2 (0.7)	2 (1.6)	0 (0.0)		8 (4.7)	6 (11.8)	2 (1.7)	
Hématocrite de consultation (médiane [IQR])		49.10 [47.10, 51.00]	50.40 [48.20, 52.00]	48.05 [46.90, 49.80]	<0.001 ††	51.60 [49.50, 54.50]	54.20 [50.95, 56.80]	50.80 [49.20, 53.08]	<0.001 ††
Hématocrite de consultation (%)	Normal	129 (46.6)	42 (33.1)	87 (58.0)	*	33 (19.3)	5 (9.8)	28 (23.3)	<0.001 †
	Peu élevé	108 (39.0)	52 (40.9)	56 (37.3)		56 (32.7)	11 (21.6)	45 (37.5)	
	Modérément élevé	31 (11.2)	25 (19.7)	6 (4.0)		42 (24.6)	12 (23.5)	30 (25.0)	
	Très élevé	9 (3.2)	8 (6.3)	1 (0.7)		40 (23.4)	23 (45.1)	17 (14.2)	
Prurit aquagénique (%)	Non	269 (97.1)	124 (97.6)	145 (96.7)	0,7303 ††	163 (95.3)	47 (92.2)	116 (96.7)	0,2407 ††
	Oui	8 (2.9)	3 (2.4)	5 (3.3)		8 (4.7)	4 (7.8)	4 (3.3)	
Erythrose faciale (%)	Non	258 (93.1)	113 (89.0)	145 (96.7)	0,022 †	144 (84.2)	41 (80.4)	103 (85.8)	0,507 †
	Oui	19 (6.9)	14 (11.0)	5 (3.3)		27 (15.8)	10 (19.6)	17 (14.2)	
Signes d'hyperviscosité (%)	Non	265 (95.7)	119 (93.7)	146 (97.3)	0,237	162 (94.7)	46 (90.2)	116 (96.7)	0,1284 ††
	Oui	12 (4.3)	8 (6.3)	4 (2.7)		9 (5.3)	5 (9.8)	4 (3.3)	
Splénomégalie clinique (%)	Non	277 (100.0)	127 (100.0)	150 (100.0)	>0.999 ††	169 (98.8)	50 (98.0)	119 (99.2)	0,5088 ††
	Oui	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		2 (1.2)	1 (2.0)	1 (0.8)	
Antécédent ou symptômes de SAS (%)	Non	242 (87.4)	109 (85.8)	133 (88.7)	0,598 †	117 (68.4)	39 (76.5)	78 (65.0)	0,195 †
	Oui	35 (12.6)	18 (14.2)	17 (11.3)		54 (31.6)	12 (23.5)	42 (35.0)	
Taux de leucocytes (%)	Normal	235 (84.8)	102 (80.3)	133 (88.7)	0,078 †	133 (77.8)	39 (76.5)	94 (78.3)	0,947 †
	Elevé	42 (15.2)	25 (19.7)	17 (11.3)		38 (22.2)	12 (23.5)	26 (21.7)	
Taux de plaquettes (%)	Normal	274 (98.9)	125 (98.4)	149 (99.3)	0,595 ††	168 (98.2)	50 (98.0)	118 (98.3)	>0.999 ††
	Elevé	3 (1.1)	2 (1.6)	1 (0.7)		3 (1.8)	1 (2.0)	2 (1.7)	
EPO sérique (%)	Normale	164 (59.2)	77 (60.6)	87 (58.0)	*	100 (58.5)	30 (58.8)	70 (58.3)	*
	Abaisée	10 (3.6)	6 (4.7)	4 (2.7)		9 (5.3)	6 (11.8)	3 (2.5)	
	Augmentée	62 (22.4)	31 (24.4)	31 (20.7)		40 (23.4)	12 (23.5)	28 (23.3)	
Protidémie (%)	Normale	244 (88.1)	115 (90.6)	129 (86.0)	>0.999 ††	142 (83.0)	43 (84.3)	99 (82.5)	>0.999 ††
	Elevée	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		7 (4.1)	2 (3.9)	5 (4.2)	
Ferritinémie (%)	Normale	156 (56.3)	69 (54.3)	87 (58.0)	0,8654 †	100 (58.5)	35 (68.6)	65 (54.2)	*
	Abaisée	12 (4.3)	5 (3.9)	7 (4.7)		10 (5.8)	3 (5.9)	7 (5.8)	
	Augmentée	37 (13.4)	18 (14.2)	19 (12.7)		16 (9.4)	3 (5.9)	13 (10.8)	
PO2 (%)	Normale	34 (12.3)	24 (18.9)	10 (6.7)	>0.999 ††	33 (19.3)	12 (23.5)	21 (17.5)	0,579 †
	Abaisée	10 (3.6)	7 (5.5)	3 (2.0)		30 (17.5)	8 (15.7)	22 (18.3)	
P50 (%)	Normale	15 (5.4)	14 (11.0)	1 (0.7)	>0.999 ††	16 (9.4)	12 (23.5)	4 (3.3)	*
	Abaisée	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	Augmentée	3 (1.1)	3 (2.4)	0 (0.0)		4 (2.3)	4 (7.8)	0 (0.0)	
Méthémoglobinémie (%)	Normale	14 (5.1)	14 (11.0)	0 (0.0)	>0.999 ††	18 (10.5)	12 (23.5)	6 (5.0)	>0.999 ††
	Augmentée	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Culture des progéniteurs érythrocytaires (%)	Absence de pousse	63 (22.7)	43 (33.9)	20 (13.3)	>0.999 ††	55 (32.2)	26 (51.0)	29 (24.2)	0,2368 ††
	Pousse spontanée	2 (0.7)	2 (1.6)	0 (0.0)		2 (1.2)	2 (3.9)	0 (0.0)	
Electrophorèse de l'hémoglobine (%)	Normale	8 (2.9)	7 (5.5)	1 (0.7)	>0.999 ††	10 (5.8)	9 (17.6)	1 (0.8)	>0.999 ††
	Hémoglobine hyperaffine	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Panel NGS (%)	Absence de mutation	1 (0.4)	1 (0.8)	0 (0.0)	>0.999 ††	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	*
	Présence de mutation	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
JAK2 V617F (%)	Négatif	264 (95.3)	115 (90.6)	149 (99.3)	0,0474 ††	170 (99.4)	50 (98.0)	120 (100.0)	0,2982 ††
	Positif	7 (2.5)	6 (4.7)	1 (0.7)		1 (0.6)	1 (2.0)	0 (0.0)	
VAF (moyenne (DS))		1.97 (2.37)	2.28 (2.44)	0.15 (NA)	*	0.18 (NA)	0.18 (NA)	NaN (NA)	*
JAK2 exon 12 (%)	Négatif	179 (64.6)	88 (69.3)	91 (60.7)	>0.999 ††	122 (71.3)	44 (86.3)	78 (65.0)	<0.999 ††
	Positif	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Splénomégalie radiologique (%)	Non	122 (44.0)	68 (53.5)	54 (36.0)	>0.999 †	87 (50.9)	28 (54.9)	59 (49.2)	0,1765 ††
	Oui	10 (3.6)	6 (4.7)	4 (2.7)		6 (3.5)	4 (7.8)	2 (1.7)	
Lésion rénale ou hépatique à l'imagerie abdominale (%)	Non	130 (46.9)	73 (57.5)	57 (38.0)	>0.999 ††	88 (51.5)	29 (56.9)	59 (49.2)	0,1194 ††
	Oui	2 (0.7)	1 (0.8)	1 (0.7)		4 (2.3)	3 (5.9)	1 (0.8)	
Mesure isotopique du volume globulaire total (%)	<125%	127 (45.8)	127 (100.0)	0 (0.0)	>0.999 ††	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	>0.999 ††
	>125%	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		34 (19.9)	34 (66.7)	0 (0.0)	
EFR (%)	Pas d'IRC	10 (3.6)	7 (5.5)	3 (2.0)	>0.999 ††	21 (12.3)	7 (13.7)	14 (11.7)	0,6334 ††
	IRC	2 (0.7)	2 (1.6)	0 (0.0)		7 (4.1)	1 (2.0)	6 (5.0)	
Polysomnographie (%)	Pas de SAS ou SAS léger	24 (8.7)	22 (17.3)	2 (1.3)	>0.999 ††	20 (11.7)	9 (17.6)	11 (9.2)	0,7805 ††
	SAS modéré/sévère	7 (2.5)	7 (5.5)	0 (0.0)		32 (18.7)	13 (25.5)	19 (15.8)	
BOM (%)	Normale	5 (1.8)	5 (3.9)	0 (0.0)	>0.999 ††	5 (2.9)	3 (5.9)	2 (1.7)	>0.999 ††
	Compatible avec une PV	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
IRM cérébrale (%)	Normale	9 (3.2)	7 (5.5)	2 (1.3)	>0.999 ††	3 (1.8)	3 (5.9)	0 (0.0)	0,25 ††
	Pathologique	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)		1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.8)	

† : test du Chi2 ; †† : test de Fisher ; ‡ : test de Student ; ††† : test de Wilcoxon ; \* : pas de test réalisable ; IIQ : intervalle interquartile ; DS : Déviation standard

IMC = indice de masse corporelle ; SAS = syndrome d'apnée du sommeil ; PO2 = pression artérielle en oxygène ; VAF = pourcentage d'allèle muté ; EFR = explorations fonctionnelles respiratoires ; IRC = insuffisance respiratoire chronique ; BOM = biopsie ostéoméduillaire.

**Tableau 16 : comparaison des fausses polyglobulies présomptives avec les fausses polyglobulies prouvées et des polyglobulies secondaires présomptives avec les polyglobulies secondaires prouvées.**

Les caractéristiques des groupes « fausses polyglobulies prouvées » et « fausses polyglobulies présomptives » sont donc tout à fait similaires ; de même que les groupes « polyglobulies secondaires prouvées » et « polyglobulies secondaires présomptives ». Les valeurs d'hémoglobine ou d'hématocrite plus élevées ont probablement incité les cliniciens à demander la mesure du VGT pour les patients avec fausse polyglobulie prouvée ou vraie polyglobulie secondaire. De même, la présence de la mutation JAK2 V617F, même avec une VAF très faible, a dû amener à la réalisation d'explorations supplémentaires afin de ne pas méconnaître un SMP sous-jacent.

c. Comparaison des taux d'hémoglobine et des hématocrites en laboratoire de ville et en consultation

On observe un taux d'hémoglobine et un hématocrite significativement plus élevés en ville qu'en consultation ( $p < 0,001$ ). Des taux d'hémoglobine et/ou hématocrite plus élevés en laboratoire de ville pourraient être expliqués par une hémococoncentration secondaire à un bilan réalisé à jeun, ou une technique différente du laboratoire.

A l'inverse, on pourrait corrélérer des taux d'hémoglobine et/ou hématocrite plus bas à la réalisation de saignées préalablement à la consultation : néanmoins, il s'agissait de situations très rares, n'affectant pas la moyenne globale des résultats.

<b>Tableau 17 : comparaison des taux d'hémoglobine et des hématocrites en laboratoire de ville et en consultation.</b>				
	<b>Ville</b>	<b>Consultation</b>	<b>(Ville-Consultation)</b>	<b>p-value</b>
Taux d'hémoglobine (moyenne (DS))	18.05 (1.09)	17.38 (1.33)	0,67	<0.001 +
Taux d'hématocrite (moyenne (DS))	53.79 (3.56)	51.05 (4.18)	2,73	<0.001 +

DS : Déviation standard ; + : test de Student sur données appariées

Les figures 13 et 14 ci-dessous représentent les distributions des taux d'hémoglobine et des hématocrites en consultation.

Figure 13 : distribution des taux d'hémoglobine en consultation.

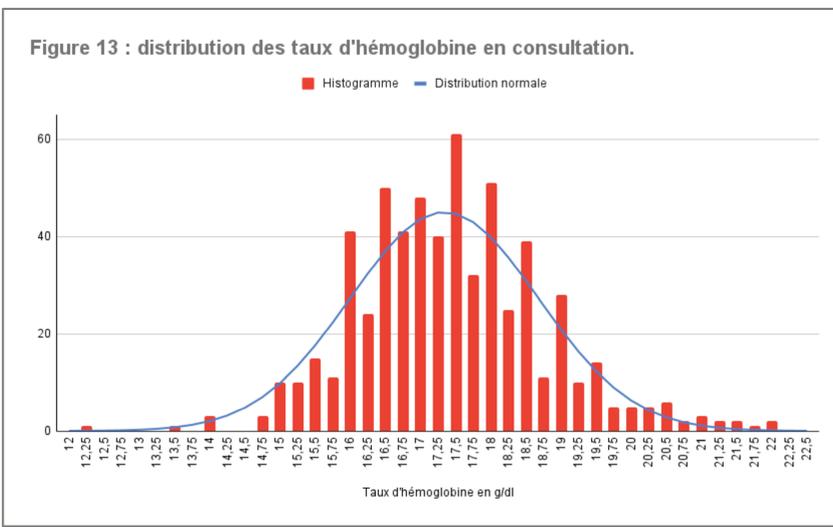
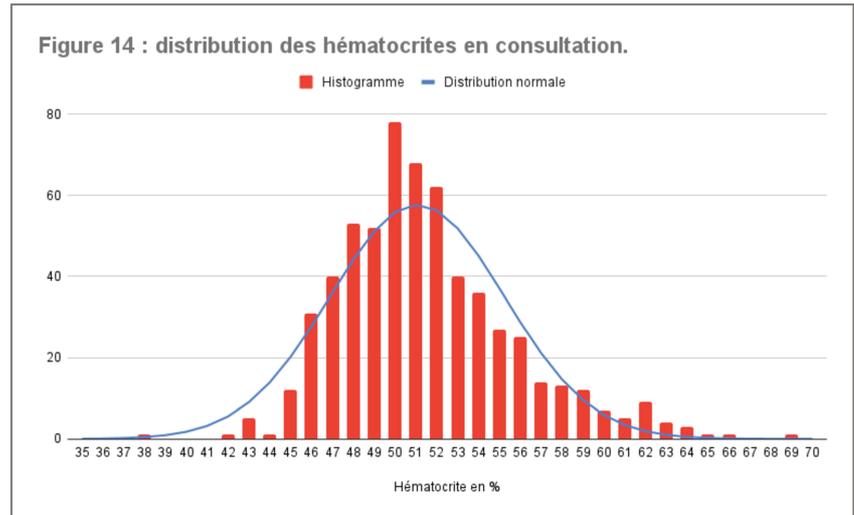


Figure 14 : distribution des hématokrites en consultation.



#### IV. Évaluation du coût des explorations

La quasi-totalité des patients a bénéficié d'un contrôle de la NFS afin de confirmer l'augmentation des paramètres érythrocytaires, d'un dosage des protéines plasmatiques afin de rechercher une hémococoncentration et d'une analyse de biologie moléculaire à la recherche des mutations de JAK2. Plus des trois quarts des patients ont eu un dosage de ferritine et d'érythropoïétine sérique. Les autres examens ont été réalisés de manière plus ou moins fréquente, avec néanmoins une répartition différente en fonction du diagnostic établi. Le tableau ci-dessous (tableau 18) présente le nombre d'examens réalisés suivant les catégories diagnostiques finales. Le coût individuel de chaque examen réalisé dans le cadre des bilans de polyglobulie est présenté en annexe 4. Le tableau 19 présente le coût total des explorations et le coût moyen par patient, selon les différents diagnostics retenus.

Diagnostic	NFS	Prot.	Ferrit.	EPO	PO2	P50	HbCO	MethHb	Cult.	EpHb	HBA/HBB	JAK2 V617F	JAK2 exon 12	NGS	Écho. Abdo	VGT	EFR	Polysomn.	BOM	IRMc
<b>Polyglobulie de Vaquez (N=74)</b>	74 (100%)	70 (95%)	59 (80%)	55 (74%)	8 (11%)	1 (1%)	3 (4%)	2 (3%)	18 (24%)	1 (1%)	0 (0%)	74 (100%)	15 (20%)	0 (0%)	33 (45%)	10 (14%)	1 (1%)	2 (3%)	2 (3%)	0 (0%)
<b>Polyglobulie secondaire (N=51)</b>	51 (100%)	45 (88%)	41 (80%)	48 (94%)	20 (39%)	16 (31%)	22 (43%)	12 (24%)	28 (55%)	9 (18%)	0 (0%)	51 (100%)	44 (86%)	0 (0%)	32 (63%)	34 (67%)	8 (16%)	22 (43%)	3 (16%)	3 (7%)
<b>Polyglobulie constitutionnelle (N=5)</b>	5 (100%)	5 (100%)	3 (60%)	5 (100%)	2 (40%)	5 (100%)	4 (80%)	5 (100%)	4 (80%)	4 (80%)	1 (20%)	5 (100%)	4 (80%)	4 (80%)	5 (100%)	5 (100%)	1 (20%)	4 (80%)	1 (20%)	1 (20%)
<b>Érythrocytose idiopathique (N=56)</b>	53 (95%)	46 (82%)	43 (77%)	55 (98%)	23 (41%)	28 (50%)	23 (41%)	22 (39%)	37 (66%)	26 (46%)	0 (0%)	56 (100%)	52 (93%)	6 (11%)	44 (79%)	50 (89%)	9 (16%)	19 (34%)	9 (16%)	4 (7%)
<b>Fausse polyglobulie (N=127)</b>	127 (100%)	115 (91%)	92 (72%)	114 (90%)	31 (24%)	17 (13%)	27 (21%)	14 (11%)	45 (35%)	7 (6%)	0 (0%)	120 (94%)	88 (69%)	1 (1%)	74 (58%)	127 (100%)	9 (7%)	29 (23%)	5 (4%)	7 (6%)
<b>Diagnostic incertain (N=276)</b>	276 (100%)	239 (87%)	203 (74%)	228 (83%)	56 (20%)	5 (2%)	39 (14%)	6 (2%)	49 (18%)	2 (1%)	0 (0%)	276 (100%)	174 (63%)	0 (0%)	121 (44%)	0 (0%)	23 (8%)	32 (12%)	2 (1%)	3 (1%)
<b>Total (N=589) (%)</b>	<b>586</b> <b>(99%)</b>	<b>520</b> <b>(88%)</b>	<b>441</b> <b>(75%)</b>	<b>505</b> <b>(86%)</b>	<b>140</b> <b>(24%)</b>	<b>72</b> <b>(12%)</b>	<b>118</b> <b>(20%)</b>	<b>61</b> <b>(10%)</b>	<b>181</b> <b>(31%)</b>	<b>49</b> <b>(8%)</b>	<b>1</b> <b>(0,2%)</b>	<b>582</b> <b>(99%)</b>	<b>377</b> <b>(64%)</b>	<b>11</b> <b>(2%)</b>	<b>309</b> <b>(52%)</b>	<b>226</b> <b>(38%)</b>	<b>51</b> <b>(9%)</b>	<b>108</b> <b>(18%)</b>	<b>22</b> <b>(4%)</b>	<b>18</b> <b>(3%)</b>

**Tableau 18 : nombre d'examens réalisés, en fonction du diagnostic établi.** NFS = numération formule sanguine ; Prot. = protidémie ; Ferrit. = ferritinémie ; EPO = érythropoïétine sérique ; PO2 = Pression partielle en O2 sur gaz de sang artériel ; HbCO = carboxyhémoglobémie ; MethHb = méthémoglobémie ; Cult. = culture des progéniteurs érythrocytaires ; EpHb = électrophorèse de l'hémoglobine ; HBA/HBB = séquençage des gènes des globines alpha et bêta ; NGS = panel NGS des anomalies constitutionnelles des érythrocytoses idiopathiques ; Écho. Abdo = échographie abdominale ; VGT = mesure isotopique du volume globulaire total ; EFR = explorations fonctionnelles respiratoires ; Polysomn. = polysomnographie ; BOM = biopsie ostéomédullaire ; IRMc = imagerie par résonance magnétique cérébrale.

Diagnostic	Coût total (€)	Coût moyen par patient (€)
Polyglobulie de Vaquez (N=74)	19 807,62	267,67
Polyglobulie secondaire (N=51)	30 613,61	600,27
Polyglobulie constitutionnelle (N=5)	8 117,95	1623,59
Érythrocytose idiopathique (N=56)	42 155,48	752,78
Fausse polyglobulie (N=127)	61 059,86	480,79
Diagnostic incertain (N=276)	90 561,26	328,12
<b>Total (N=589)</b>	<b>252 315,78</b>	<b>428,38</b>

**Tableau 19 : coût total des explorations et coût moyen par patient en fonction du diagnostic étiologique retenu.**

### 1. Polyglobulie de Vaquez

Les examens les plus réalisés pour le diagnostic de polyglobulie de Vaquez étaient la NFS, la recherche de la mutation JAK2 V617F (et de l'exon 12 en cas de résultat négatif), le dosage de l'EPO. La moitié des patients a bénéficié d'une échographie abdominale.

Une minorité des patients (24%) ont bénéficié d'une culture des progéniteurs érythrocytaires, et seulement 2 patients (3%) ont eu une biopsie ostéomédullaire.

Les autres examens complémentaires n'avaient été réalisés que chez une très faible proportion de patients, et été guidés par les données de l'examen clinique.

Le coût total des explorations pour la cohorte polyglobulie de Vaquez s'élève à 19 807,62€, soit un coût moyen de 267,67€ par patient.

### 2. Polyglobulies secondaires

Les patients pour qui le diagnostic de polyglobulie secondaire a été posé avaient eux aussi bénéficié dans la majorité des cas d'un dosage de ferritine et d'EPO sérique.

Plus de deux tiers des patients ont eu une mesure isotopique du VGT afin de confirmer la polyglobulie vraie. Les autres patients n'ont pas eu cet examen car ils présentaient

un hématicrite supérieur à 60 ou 56%, jugé comme suffisant pour confirmer la polyglobulie vraie. Plus de la moitié des patients ont eu une culture des progéniteurs érythrocytaires (55%) et une échographie abdominale (63%).

Les autres examens étaient guidés par l'examen clinique et la pathologie secondaire suspectée : polysomnographie (43%) en cas de suspicion de SAS, dosage de la carboxyhémoglobine (43%) et gaz du sang artériel (39%) en cas de suspicion de polyglobulie secondaire respiratoire liée au tabagisme, dosage de P50 (31%).

Le coût total des explorations s'élève à 30 613,61€, soit un coût moyen de 600,27€ par patient.

### 3. Érythrocytoses idiopathiques

La quasi-totalité de ces patients a eu un dosage d'EPO sanguine (98%), une mesure isotopique du VGT (89%) et une échographie abdominale (79%).

La majeure partie des patients a eu une culture des progéniteurs érythrocytaires (66%), un dosage de P50 (50%), une électrophorèse de l'hémoglobine (46%).

9 patients (16%) ont eu une biopsie ostéomédullaire afin d'éliminer un syndrome myéloprolifératif et 6 patients (11%) ont eu un NGS.

Le coût total des explorations s'est élevé à 42 155,48€ soit un coût moyen de 752,78€ par patient.

### 4. Polyglobulies constitutionnelles

Il s'agit du groupe de patient ayant eu le plus d'examens. En effet, le diagnostic de polyglobulie constitutionnelle impose d'éliminer préalablement tout autre cause de polyglobulie. En plus du coût propre de l'analyse génétique NGS, la multiplicité des

examens entraîne une augmentation des dépenses, le coût total étant ici estimé à 8117,95€ pour les 5 patients, soit un coût moyen de 1623,59€ par patient.

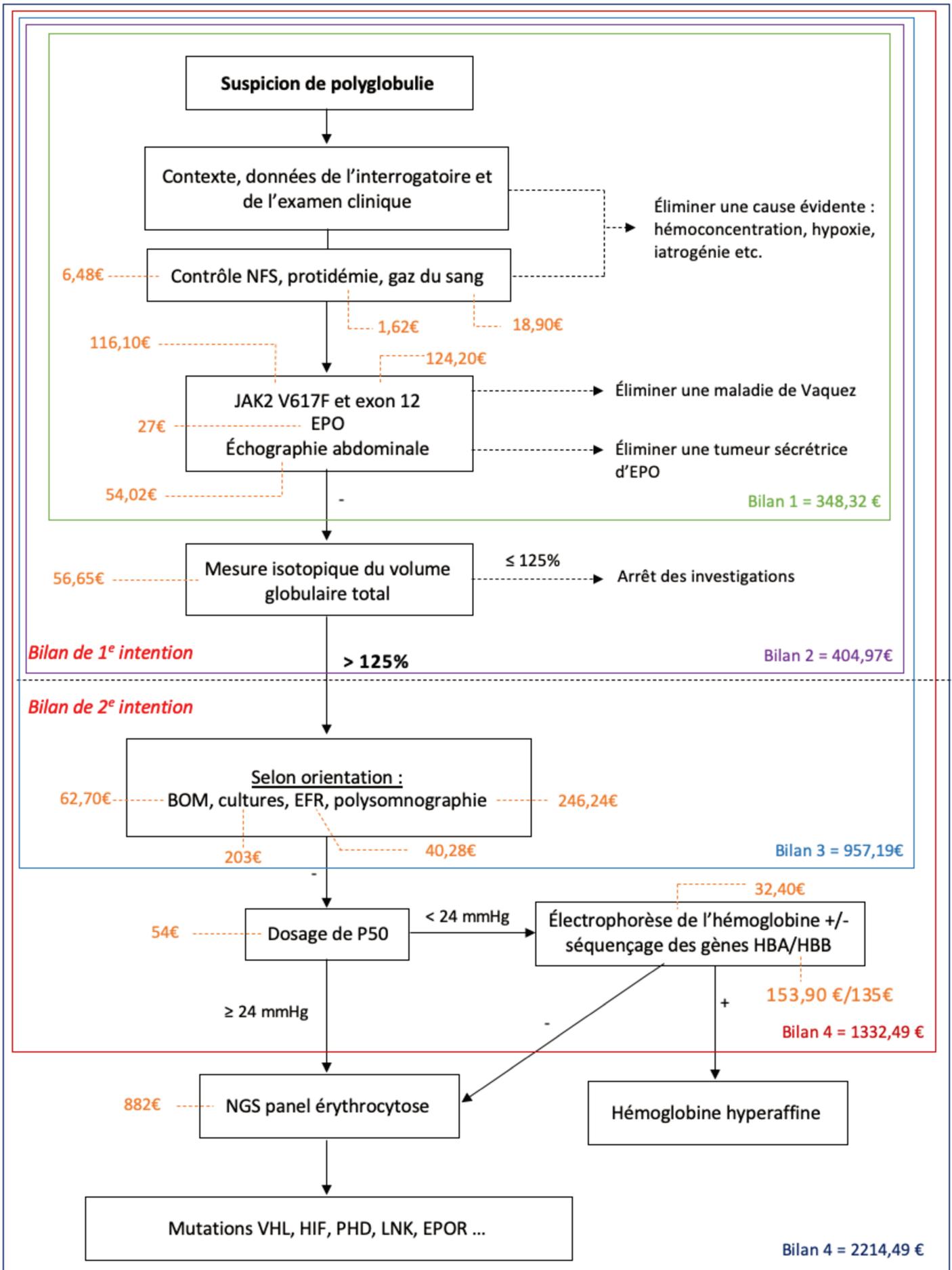
#### 5. Fausses polyglobulies

Tous les patients ont bénéficié d'une mesure du volume globulaire total afin de pouvoir poser le diagnostic de fausse polyglobulie. Cela entraînait l'arrêt des investigations. Les patients ont néanmoins bénéficié d'un bilan de débrouillage avant réalisation de cet examen, avec souvent un dosage d'EPO (90%), une échographie abdominale (58%). D'autres examens ont pu être réalisés à la recherche de causes favorisantes, en fonction des données de l'interrogatoire et l'examen clinique (gaz du sang, carboxyhémoglobémie, polysomnographie).

Au total, le coût total s'élève à 61 059,86€ soit un coût moyen par patient de 480,79€.

**Enfin, le coût total des explorations, tous diagnostics confondus, est estimé à 252 315,78€ pour le total de ces 605 patients, avec un coût moyen par patient de 428,38€.**

La figure 15 représente une évaluation du coût des explorations, en fonction de l'algorithme diagnostique présenté en introduction. Ainsi, un premier bilan standard de « débrouillage », visant à éliminer les étiologies les plus fréquentes ou les plus graves de polyglobulies, a été estimé à 348,32€. Le coût peut s'élever jusqu'à 2214,49€ par patient en cas de bilan plus complet.



**Figure 15 : évaluation du coût des explorations en fonction du bilan diagnostique.**

## **DISCUSSION**

Dans la pratique de ville, de nombreux patients bénéficient d'hémogramme réalisés à titre systématique ou pour des motifs très variés. Il est relativement fréquent de trouver dans ces conditions des valeurs d'hémoglobine ou d'hématocrite au-delà des normes du laboratoire et les hématologues sont fréquemment sollicités pour une suspicion de polyglobulie. Nous nous sommes intéressés à la rentabilité de ces bilans diagnostiques et avons souhaité connaître, parmi une file de patient adressés pour un bilan de polyglobulie, quels avaient été les explorations réalisées, les diagnostics finalement retenus et les facteurs prédictifs de polyglobulie vraie.

Cette étude bi-centrique a été menée à la fois dans un service d'hématologie de centre hospitalier général, et dans un centre hospitalier universitaire. Il n'a pas été observé de différence de population ou de pratiques entre les deux centres.

La population étudiée est relativement importante, de 605 patients sur une durée de 6 ans. Nous n'avons pas pu étudier quelle proportion des patients de consultation étaient adressés en consultation pour ce motif (le nombre de consultations annuelle dans le service d'hématologie de Roubaix est néanmoins de l'ordre de 4500 (avec une file active de 2500 patients) et de 14 000 (dont 6000 patients différents) au CHU de Lille).

L'étude étant rétrospective, il était très difficile de revenir sur l'ensemble des dossiers de patients reçus en consultation dans ces services pour relever le motif de consultation et identifier les patients adressés pour bilan de polyglobulie. Le choix a donc été fait d'identifier les patients à partir des examens les plus significatifs et plus fréquemment réalisés pour le bilan d'une polyglobulie : recherche de mutation de JAK2 et mesure du volume globulaire isotopique. En retenant ces critères d'entrée dans la

cohorte, nous avons pu omettre des patients reçus pour un bilan de polyglobulie mais qui n'ont pas bénéficié d'une recherche de mutation JAK2 ou d'une mesure isotopique du volume globulaire total. Nous avons néanmoins considéré qu'un patient n'ayant bénéficié d'aucune exploration correspondait à une situation pour laquelle les anomalies n'avaient pas été confirmées ou n'étaient pas considérées comme significatives par le praticien consultant, ou une situation pour laquelle le diagnostic avait déjà été établi de façon préalable ou était d'emblée trop « évident ». Ces patients ne relevaient donc pas de notre travail qui s'intéresse aux patients adressés pour vraie suspicion de polyglobulie sans diagnostic étiologique connu.

Cette méthode de sélection a pu faire omettre également des patients dont la recherche de mutation V617F de JAK2 aurait été réalisée « en amont » de la consultation en hématologie pour le bilan de polyglobulie, c'est-à-dire dans un autre service avant l'adressage en consultation.

### **Répartition des diagnostics établis :**

Sur les 605 patients adressés en hématologie pour un bilan de polyglobulie, seuls 74 patients (12%) ont eu un diagnostic de polyglobulie de Vaquez et 112 patients (18%) ont eu un diagnostic de polyglobulie vraie (confirmée par une mesure isotopique) non Vaquez (polyglobulie secondaire, constitutionnelle ou érythrocytose idiopathique). 127 patients (21%) avaient une fausse polyglobulie.

Les 276 patients restants, soit pratiquement la moitié de notre population, ne pouvaient être classés dans notre étude dans un diagnostic final précis, sans mesure de volume globulaire total permettant de définir la vraie ou fausse polyglobulie ; le diagnostic de polyglobulie de Vaquez pouvait néanmoins être considéré comme écarté (mutation de JAK2 négative). Il s'agissait de patients peu ou pas symptomatiques, avec des

paramètres érythrocytaires discrètement élevés, chez qui une fausse polyglobulie était suspectée dans la moitié des cas et une étiologie secondaire dans l'autre moitié des cas, sur les données cliniques ou les premiers résultats biologiques. La comparaison aux patients respectivement avec fausse polyglobulie prouvée OU vraie polyglobulie prouvée de mécanisme secondaire respectivement, montre des populations tout à fait similaires. Ceci conforte le diagnostic clinique retenu par les médecins consultants.

Il est donc intéressant de noter que les polyglobulies de Vaquez ne représentent qu'une faible proportion des diagnostics effectivement établis pour ce motif de consultation. Au final, environ la moitié de cette cohorte de patients (46%) présente (de façon prouvée ou probable) une fausse polyglobulie, et un quart des patients (28%) une polyglobulie secondaire (prouvée ou probable) très majoritairement d'origine respiratoire.

### **Facteurs prédictifs de polyglobulie vraie :**

L'objectif principal de notre étude était d'étudier les paramètres cliniques et biologiques initiaux prédictifs d'une polyglobulie vraie ou d'une fausse polyglobulie. En analyse univariée, plusieurs facteurs semblaient prédire une vraie polyglobulie : un taux d'hémoglobine et un hématokrite modérément ( $p < 0,001$  et  $p = 0,013$ ) ou très élevés ( $p = 0,009$  et  $p < 0,001$ ), un âge plus élevé ( $p < 0,001$ ), le sexe féminin ( $p < 0,001$ ), la présence d'un prurit aquagénique (évocateur de polyglobulie de Vaquez,  $p = 0,004$ ) ou de signes d'hyperviscosité ( $p = 0,029$ ), une hyperleucocytose ( $p < 0,001$ ), une thrombocytose ( $p < 0,001$ ), une EPO sérique abaissée ( $p < 0,001$ ), une ferritinémie abaissée ( $p < 0,001$ ) et la présence d'une splénomégalie à l'imagerie abdominale ( $p = 0,001$ ). Un IMC supérieur à 30 était plutôt évocateur de fausse polyglobulie ( $p = 0,018$ ). Il n'existait pas de différence en termes d'antécédent thrombotique : nous

pouvons l'expliquer du fait que les fausses polyglobulies avaient un IMC plus élevé donc potentiellement des facteurs de risque cardiovasculaires responsables de thromboses, mais aussi parce que des patients JAK2+ adressés sur un bilan de thrombose avec un hémogramme normal étaient exclus de notre étude.

En analyse multivariée, seules l'augmentation de l'hématocrite, avec une prédiction d'autant plus forte que l'hématocrite était élevé ( $p=0,002$ ), une thrombocytose ( $p=0,009$ ) ou une ferritine abaissée ( $p=0,028$ ) apparaissaient comme significatifs pour prédire une polyglobulie vraie.

Un des objectifs secondaires de notre étude était de comparer les polyglobulies de Vaquez et les polyglobulies vraies non Vaquez. Les facteurs apparaissant comme associés à la PV en analyse univariée étaient similaires à ceux décrits dans la littérature : un prurit aquagénique ( $p=0,0078$ ), des signes d'hyperviscosité ( $p=0,0040$ ), une splénomégalie clinique ( $p=0,0256$ ) ou radiologique ( $p<0,001$ ), et sur le plan biologique, une hyperleucocytose ( $p<0,001$ ), une thrombocytose ( $p<0,001$ ), une EPO sérique abaissée ( $p<0,001$ ) et une ferritinémie abaissée ( $p<0,001$ ). Aucun patient PV n'avait une ferritine élevée, et plusieurs études ont démontré que les patients atteints de PV avaient une ferritine abaissée avec un métabolisme dérégulé et un déficit en fer secondaire à la surproduction des globules rouges (88,103).

### **Fausses polyglobulies :**

La mesure du volume globulaire total reste l'examen de choix pour distinguer une fausse d'une vraie polyglobulie. Plus de la moitié (56%) des 228 patients ayant bénéficié de cet examen présentaient une fausse polyglobulie.

A noter qu'une valeur d'hématocrite inférieur à 49% chez les femmes semble très prédictive d'une fausse polyglobulie. Au contraire, chez les hommes, il n'y a pas de valeur seuil d'hématocrite qui semble distinguer les polyglobulies vraies des fausses polyglobulies.

Cet examen paraît donc très utile, puisqu'il permet de limiter rapidement des explorations pour une proportion importante des patients adressés pour suspicion de polyglobulie. Le coût acceptable de cet examen, de l'ordre de 56€ (coût comparable à une échographie abdominale), renforce son intérêt, d'autant qu'il limite le recours à d'autres explorations plus coûteuses ultérieures. La mesure isotopique du volume globulaire total pourrait donc être réalisée de manière plus précoce dans la démarche diagnostique, bien que son accès ne soit pas toujours aisé selon les régions.

### **Caractéristiques des polyglobulies de Vaquez :**

Les résultats de notre étude chez les patients ayant eu un diagnostic de Maladie de Vaquez sont cohérents avec les données de la littérature : il s'agissait de personnes d'âge mûr, avec une médiane d'âge de 68 ans. La répartition des mutations JAK2 V617F et exon 12 était similaire à celle retrouvée dans la population générale. Un tiers d'entre eux présentaient au diagnostic des antécédents thrombotiques (la prévalence des thromboses chez les patients atteints de PV étant estimée entre 12 et 39% (55,104)), plus de la moitié présentaient une hyperleucocytose et/ou une thrombocytose (40). On observait également un taux d'EPO sérique abaissé chez 71% des patients et une ferritine basse chez 51% d'entre eux. On retrouvait toutefois une prédominance féminine qui n'est pas décrite dans la population générale puisque le ratio homme/femme est plutôt de l'ordre de 1. La cohorte de patients atteints de PV de cette étude n'est cependant pas parfaitement représentative de la file active des

patients atteints de PV de ces deux services. L'étude n'avait pas pour objectif d'inclure tous les patients atteints de PV, dont le diagnostic n'est pas toujours établi sur un bilan de polyglobulie, mais aussi fréquemment sur des bilans de thrombocytose ou d'hyperleucocytose (comme motif d'adressage en consultation) ou sur des bilans de thrombose (consultation de thrombophilie ou dans des services de médecine).

Ces patients PV ne présentaient pas un taux d'hémoglobine significativement plus élevé que les autres patients. L'élévation de l'hématocrite était plus marquée, pouvant confirmer la meilleure fiabilité de ce paramètre.

A noter qu'une minorité de ces patients a bénéficié d'une biopsie médullaire. Les critères diagnostiques retenus dans la pratique de nos centres restent majoritairement basés sur la classification OMS 2008.

#### **Mutation JAK 2 V617F positive avec une VAF < 2% :**

La mutation JAK2 V617F est largement décrite dans la physiopathologie des SMP (PV, TE et MFP). Elle a aussi été retrouvée chez des patients ayant présenté des thromboses splanchniques et cérébrales sans SMP sous-jacent (105) ainsi que dans la population générale (106). C'est également une des plus fréquentes mutations de l'hématopoïèse clonale liée à l'âge (CHIP) (31). Pour poser le diagnostic de polyglobulie de Vaquez, nous avons donc choisi de retenir comme seuil de significativité pour la mutation JAK2 V617F une VAF de 2%. En effet, il s'agit du seuil fixé par le laboratoire du CHRU de Lille selon les données de la littérature (101). Néanmoins, un résultat positif à un seuil inférieur à 2% est d'interprétation difficile, et pourrait suggérer la présence d'un SMP à l'état latent, potentiellement à risque thrombotique. En effet, une étude a montré que la présence d'une mutation de JAK2 à un taux inférieur à 2% entraînait le même risque de thrombose qu'un taux faible

compris entre 2 et 10%, suggérant l'importance d'évaluer ces patients, de prendre en charge leurs facteurs de risque vasculaire, et de les surveiller afin de dépister l'installation d'un SMP avéré et de discuter de l'indication de traitements antiagrégants plaquettaires ou myélofreinateurs (107).

Dans notre étude, 9 patients avaient une mutation de JAK2 V617F positive avec une VAF en dessous du seuil de 2%.

Parmi eux, 3 patients avaient une VAF entre 1 et 2%. Les diagnostics retenus au terme des explorations pour ces patients étaient : deux fausses polyglobulies, confirmées en médecine nucléaire, et un diagnostic incertain en l'absence de réalisation de VGT, sans orientation pour une cause de polyglobulie secondaire.

Ces patients étaient des hommes, sans antécédent thrombotique, parfois fumeurs, ils avaient des taux d'hémoglobine et des hématocrites peu élevés, une EPO sérique normale. L'un des trois patients, avec une fréquence d'allèle muté de JAK2 à 1,65%, a bénéficié d'une BOM ne retrouvant pas d'argument pour un SMP. Aucun suivi supplémentaire n'a été proposé pour ces patients.

Les 6 autres patients (dont un patient perdu de vue) avaient des mutations positives mais avec des VAF plus faibles, comprises entre 0,15 et 0,49%, jugées comme non significatives. Les diagnostics retenus pour ces patients étaient :

- 1 polyglobulie vraie estimée secondaire à une polykystose rénale.
- 1 érythrocytose idiopathique.
- 2 fausses polyglobulies confirmées en médecine nucléaire.
- 1 diagnostic incertain.

Parmi les 9 patients, 2 avaient bénéficié d'une BOM qui n'était pas évocatrice de SMP.

### **Polyglobulies vraies non Vaquez :**

112 patients ont eu un diagnostic de polyglobulie vraie non Vaquez au terme des explorations. La polyglobulie vraie était prouvée par une mesure du volume globulaire total ou par un hématicrite supérieur à 56% (femmes) ou 60% (hommes). Celle-ci pouvait être secondaire (cause respiratoire, rénale, tumorale ou iatrogène), constitutionnelle ou idiopathique en l'absence d'étiologie identifiée.

Ils se distinguaient des PV principalement par un âge plus jeune (médiane de 53 ans) et une prédominance masculine. Les taux d'hémoglobine et l'hématocrite étaient moins élevés chez ces patients. Enfin, ils se différenciaient sur le taux d'EPO sérique et la ferritinémie, plus souvent abaissés chez les PV, et normaux ou augmentés chez les polyglobulies vraies non Vaquez.

Les polyglobulies secondaires apparaissent très majoritairement d'origine respiratoire. Les causes iatrogènes étaient exceptionnelles, et facilement identifiées.

Les causes tumorales sont rares : trois patients ont eu un diagnostic de tumeur rénale, avec des taux d'EPO sérique néanmoins variables (un d'EPO normal et deux taux au-dessus de la norme dont un très augmenté). Un seul patient s'est vu diagnostiquer un hémangioblastome du cervelet : il n'avait pas eu de mesure isotopique du VGT pour confirmer la polyglobulie vraie. Il s'agissait d'un patient symptomatique sur le plan neurologique ce qui avait guidé la réalisation de l'IRM cérébrale.

Parmi les 5 patients ayant eu un diagnostic de polyglobulie constitutionnelle, aucun patient n'avait un antécédent familial connu. Il n'est donc pas exclu que, parmi les patients présentant une érythrocytose idiopathique, certains présentaient une polyglobulie constitutionnelle non retrouvée faute de bilan suffisant.

La réalisation d'une BOM n'a pas été systématique dans le cadre du bilan de ces érythrocytoses constitutionnelles (faite uniquement pour 16% des patients). Les

critères OMS 2016 des PV suggéreraient néanmoins de faire cet examen de façon systématique afin d'éliminer cette hypothèse même en l'absence de mutation de JAK2 (d'exceptionnelles PV JAK2 négatives sont rapportées). L'absence d'autre signe clinique ou biologique évoquant une PV, l'absence de pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes en l'absence d'EPO (examen réalisé pour 66% des patients) n'ont pas dû plaider en faveur de la réalisation de cet examen ; de même que parfois la réticence des patients et/ou des cliniciens pour cet examen invasif. Aucun diagnostic de PV « JAK2 négative » n'a été établi ici sur les données d'une biopsie médullaire, mais la faible fréquence de réalisation de cet examen dans cette cohorte ne nous permet pas d'exclure que ce diagnostic puisse être retenu ainsi pour certains patients.

#### **Différence entre hémogrammes de ville et hémogrammes de consultation :**

Notre étude a mis en évidence une différence marquée entre les hémogrammes réalisés en laboratoire de ville, avant la consultation, et les hémogrammes réalisés au décours de celle-ci. En effet, on observait une déviation standard de 0,67 pour les taux d'hémoglobine ( $p < 0,001$ ) et de 2,73 pour les hématocrites ( $p < 0,001$ ). Cela pourrait s'expliquer par le fait que les bilans sanguins en ville sont plus fréquemment réalisés à jeun le matin, situation favorisant l'hémoconcentration, mais pourrait aussi être le témoin d'une différence de technique entre laboratoire de ville et de l'hôpital. Un contrôle de l'hémogramme sur un bilan réalisé non à jeun ou dans un autre laboratoire, dans les situations d'hémogramme où l'élévation des paramètres érythrocytaires est tout juste supérieure au seuil, semblerait donc justifié avant d'initier des explorations diagnostiques.

Certains patients présentaient au terme de la consultation initiale des taux d'hémoglobine et des hématocrites relativement bas secondaires à la réalisation

préalable de saignées, qui explique la très large distribution des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite sur les bilans de consultation. Ceci pourrait éventuellement contribuer à la différence observée entre les résultats des bilans de ville par rapport aux bilans de consultations ; néanmoins il s'agit de situations rares qui n'influaient pas sur la moyenne globale des taux d'hémoglobine et des hématocrites.

### **Évaluation du coût des explorations :**

Nous étions intrigués sur le coût que pouvaient engendrer toutes ces explorations. Nous nous sommes d'abord intéressés aux pourcentages d'examens réalisés en fonction du diagnostic finalement établi. Nous avons ensuite calculé le coût total des explorations en fonction du diagnostic, ainsi que le coût total sur l'ensemble de notre cohorte.

Les patients pour qui le diagnostic de polyglobulie de Vaquez a été posé sont ceux ayant eu le moins d'examen : en effet, la recherche de la mutation JAK2 V617F ou de l'exon 12 positive a suffi à poser le diagnostic et peu d'examens supplémentaires ont été réalisés. Certains patients ont néanmoins bénéficié d'une échographie abdominale à la recherche d'une splénomégalie et deux patients ont eu une biopsie ostéomédullaire. Le coût moyen par patient s'élevait alors à 267,67€, soit le coût le plus faible parmi l'ensemble des diagnostics établis.

Les coûts moyens par patient pour les polyglobulies vraies non Vaquez sont les plus élevés, allant de 600,27€ pour les polyglobulies secondaires, 752,78€ pour les érythrocytoses idiopathiques à 1623,69€ pour les polyglobulies constitutionnelles. En effet, afin de poser ces différents diagnostics, des explorations multiples ont dû être réalisées, augmentant de ce fait le coût total. Par ailleurs, la recherche par panel NGS des mutations responsables d'érythrocytoses constitutionnelles imposait d'éliminer

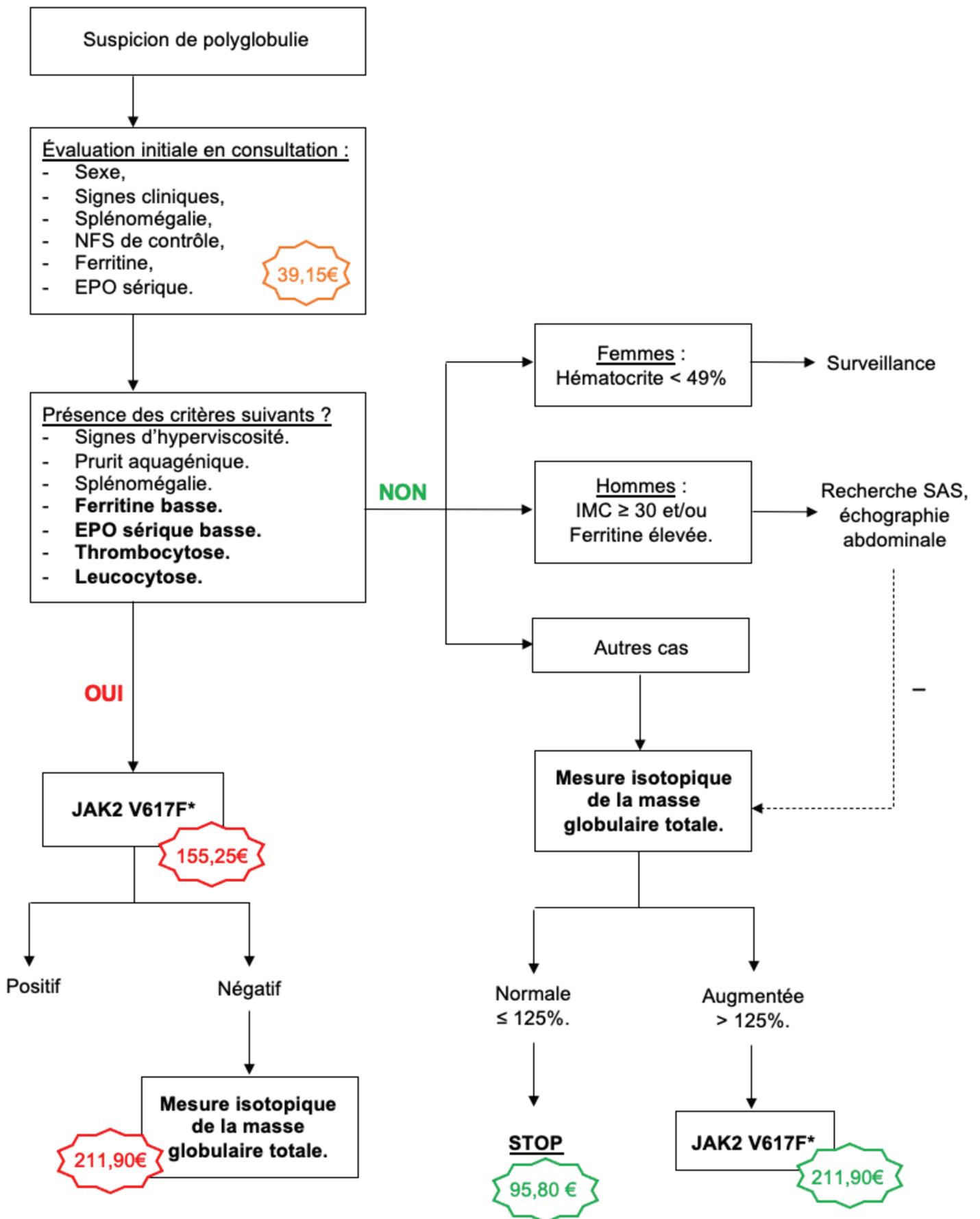
préalablement toutes les autres causes possibles de polyglobulie, expliquant le prix très élevé des explorations chez ces patients.

Les coûts moyens pour les patients n'ayant pas eu de diagnostic formel et pour les fausses polyglobulies se situent entre les deux, respectivement de 328,12€ et 480,79€. Néanmoins, ces deux situations regroupent la grande majorité des patients, et 60% du coût global des explorations réalisées pour cette cohorte de patients a été dépensé pour ces deux groupes de patients (représentant deux tiers de la cohorte) avec fausse polyglobulie ou absence de diagnostic formel.

Le coût total des explorations pour l'ensemble de notre cohorte de 605 patients était estimé à 252 325,78€, avec un coût moyen de 428,38€ par patient.

On confirme ici l'intérêt de la réalisation précoce d'une mesure isotopique du volume globulaire total, puisqu'il s'agit d'un examen peu coûteux qui permet à lui seul de limiter les explorations, les consultations et le suivi pour les patients avec une fausse polyglobulie.

Un nouvel algorithme des explorations diagnostiques des patients adressés pour bilan de polyglobulie pourrait ainsi être proposé, tenant compte d'une part des critères prédictifs de vraie polyglobulie et polyglobulie de Vaquez identifiée dans cette étude, d'autre part d'une préoccupation de limitation des coûts des explorations (pour une proportion importante de patients chez qui les explorations aboutiront à une conclusion de fausse polyglobulie ou à l'absence de diagnostic formel, et enfin d'une « rentabilité » diagnostique des explorations et du service rendu au patient).



\*Possibilité de congélation du tube lors de la consultation initiale.

**Figure 16 : proposition d’algorithme de prise en charge initiale d’un patient adressé pour une suspicion de polyglobulie.**

## **CONCLUSION**

L'exploration d'une polyglobulie n'est pas aisée : les étiologies sont très variées et aucun algorithme n'est validé pour la hiérarchisation des examens à réaliser. De nombreux patients non symptomatiques sont adressés en consultation d'hématologie devant des valeurs légèrement augmentées d'hémoglobine ou d'hématocrite. Le bilan diagnostique systématique des valeurs élevées d'hémoglobine et/ou de l'hématocrite représente donc une charge conséquente en soins.

Les facteurs qui prédisent de façon indépendante dans cette étude une vraie polyglobulie sont l'augmentation de l'hématocrite au-delà de 48% chez les femmes et 49% chez les hommes, une thrombocytose et une valeur de ferritine basse. L'obésité est quant à elle toujours associée à une fausse polyglobulie. D'autres facteurs peuvent néanmoins constituer des éléments d'orientation vers les différents diagnostics et guider les explorations complémentaires.

Le diagnostic de Maladie de Vaquez n'était retenu ici que pour une faible proportion des patients adressés en consultation d'hématologie pour bilan de polyglobulie. Le diagnostic était possible quelles qu'étaient les valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite, et on observait une nette corrélation avec les facteurs cliniques et biologiques déjà décrits dans la littérature (prurit aquagénique, signes d'hyperviscosité, leucocytose, thrombocytose, érythropoïétine sérique basse). On peut souligner ici l'intérêt du dosage de la ferritine, qui semble exclure le diagnostic de Maladie de Vaquez lorsqu'il est élevé. Le coût des explorations chez ces patients reste par ailleurs modéré, rendant la recherche des mutations de JAK2 bien justifiée de première intention pour les patients avec caractéristiques évocatrices du diagnostic.

En dehors des situations suspectes de polyglobulies de Vaquez, il est difficile de définir un seuil qui ne justifierait pas d'explorations complémentaires, même s'il

n'est pas confirmé de vraie polyglobulie pour près de la moitié des patients reçus en consultation. Il semble néanmoins que chez les femmes, un taux d'hémoglobine inférieur à 16,5 g/dl et/ou un hématokrite inférieur à 49% rendent très peu probable le diagnostic de polyglobulie vraie et orientent plutôt vers une fausse polyglobulie. Chez les hommes, aucun seuil n'apparaît comme discriminant et les explorations semblent bien justifiées pour tous, au-delà des valeurs d'hémoglobine et d'hématocrite retenues dans les critères OMS 2016 de la polyglobulie de Vaquez.

Notre étude souligne également l'intérêt de la mesure isotopique du volume globulaire total, examen peu coûteux et très rentable puisqu'il permet de discriminer les vraies des fausses polyglobulies. Réalisé de manière précoce dans le bilan diagnostique, il permet lorsqu'il est négatif de limiter des coûts supplémentaires, dans une démarche d'économie des dépenses de santé.

# **ANNEXES**

## **Annexe 1 : prise en charge thérapeutique de la polyglobulie de Vaquez.**

La prise en charge thérapeutique de la PV a pour objectifs de réduire l'incidence des évènements thrombotiques, à diminuer les symptômes de la maladie, à prolonger la survie en limitant le risque de transformation (leucémie aiguë, myélofibrose secondaire) (23).

### **1. Traitement antiagrégant**

Il a été démontré, en l'absence de contre-indication, un bénéfice de l'Aspirine à faible dose, afin de réduire le risque de complication thrombotique sans augmenter le risque de saignement (108). L'Aspirine permettrait également de diminuer les symptômes vasomoteurs (érythromélgies etc.) dus à la maladie. Il convient donc, pour chaque patient nouvellement diagnostiqué et en l'absence de contre-indication, d'introduire un traitement antiagrégant par Aspirine à faible dose. Certains auteurs suggèrent même un bénéfice d'une prise biquotidienne d'aspirine sur la réduction des symptômes vasomoteurs, ou le contrôle du risque thrombotique (57).

### **2. Saignées**

Les saignées (ou phlébotomies), d'un volume de 300 à 400 ml, permettent de faire rapidement baisser l'hématocrite (réduction de la masse globulaire et expansion adaptative du volume plasmatique, notamment en cas de signes d'hyperviscosité ou de survenue d'une complication thrombotique révélatrice du diagnostic (18). Des saignées itératives peuvent permettre d'obtenir un hématocrite inférieur à 45% (89).

Un état chronique de carence martiale induit par les saignées permet généralement de réduire progressivement la fréquence de celles-ci. Si les saignées sont efficaces sur les signes d'hyperviscosité, elles n'ont classiquement pas d'influence sur les migraines, le prurit aquagénique ou les érythromélgies (23).

### 3. Traitement cytoréducteur

#### a. Hydroxyurée

L'Hydroxyurée (HU), ou Hydroxycarbamide ( $\text{CH}_4\text{N}_2\text{O}_2$ ), est un traitement ancien. Sa découverte par Dresler et Stein date de 1869 (109), mais ce n'est qu'à partir des années 1960 que son activité antitumorale a été explorée. Il s'agit d'un anticancéreux non alkylant très utilisé dans le traitement des SMP. L'HU permet une réduction rapide du taux d'hémoglobine et de l'hématocrite. La diminution du taux d'allèle muté de JAK2 sous ce traitement est modeste. Il s'agit du traitement de première intention chez les patients à haut-risque de thrombose, compte tenu de son faible coût et de son profil de tolérance globalement favorable (110).

**Mécanisme d'action** : l'HU agit comme un inhibiteur de la Ribonucléotide Réductase, une enzyme jouant un rôle clé dans la synthèse d'ADN (109). Ainsi, il inhibe la synthèse d'ADN en arrêtant le cycle cellulaire en phase G1. Il peut par ailleurs renforcer l'activité antitumorale d'autres drogues, grâce à une synergie d'action avec des antimétabolites comme les analogues de purine et pyrimidine (cytosine arabinoside, 5-fluorouracil) et les agents endommageant l'ADN comme les agents alkylants et les inhibiteurs de topoisomérase.

**Pharmacocinétique** : l'HU s'administre par voie orale, puis traverse la barrière intestinale par diffusion et est rapidement et complètement absorbée par le tractus gastro-intestinal (109,111). Il passe la barrière neuroméningée. Son élimination de la

circulation est complète après 6 heures et son excrétion rénale est complète en 24 à 30 heures. Une fraction importante du produit est excrétée dans les urines, tandis que le reste est métabolisé dans le foie (via le cytochrome P450) et les reins.

**Effets secondaires** : de nombreuses études ont évalué la sécurité et la tolérance de l'HU. Les effets secondaires les plus fréquents sont les cytopénies, notamment sur la lignée granulocytaire, et celles-ci sont rapidement réversibles à l'arrêt du traitement. Dans les premières semaines après l'introduction du traitement (délai de 4 à 8 semaines), des patients peuvent présenter un syndrome de fièvre/pneumonie : celui-ci est rapidement résolutif à l'arrêt du traitement mais réapparaît sous le même délai si le traitement est réintroduit. Sur le plan cutané, l'HU peut entraîner à court terme des manifestations non spécifiques (rash, hyperpigmentation) ainsi que des ulcères douloureux. L'utilisation à long terme expose néanmoins à un risque plus élevé de cancer cutané (carcinomes épidermoïde ou basocellulaire) (112,113). Enfin, des ulcérations buccales sont régulièrement décrites, et sont rapidement résolutives sous traitement symptomatique.

Bien que la tolérance soit bonne, l'utilisation d'HU à long terme, notamment chez les sujets jeunes, reste néanmoins controversée, en raison du risque leucémogène qu'il pourrait induire. En effet, en inactivant la Ribonucléotide Réductase nécessaire pour la réparation de l'ADN, l'HU pourrait théoriquement accélérer l'accumulation de mutations de l'ADN ce qui augmenterait le risque de transformation en leucémie aiguë. Il n'existe néanmoins à ce jour pas d'étude randomisée comparant le risque de leucémie aiguë chez les patients traités au long cours par HU, et les études rétrospectives ne permettent pas d'apporter de conclusion probante sur cette question (114).

**Résistance** : approximativement 10% des patients traités vont développer une résistance à l'HU (110). Il a par ailleurs été suggéré que la résistance à l'HU était associée à une moindre survie des patients (115). Des critères de résistance ou intolérance à l'Hydroxyurée ont été établis en 2010 par l'ELN (116) et reposent sur la présence d'au moins un critère parmi les suivants :

- Nécessité de saignées pour obtenir un hématicrite inférieur à 45% après 3 mois de traitement bien conduit (HU à la dose minimale de 2 g par jour).
- Myéloprolifération non contrôlée, c'est-à-dire un taux de plaquettes supérieur à 400 G/L ET un taux de leucocytes supérieur à 10 G/L après 3 mois de traitement bien conduit.
- Échec de réduction d'une importante splénomégalie (plus de 10 cm du rebord costal) de plus de 50% mesurée à l'examen clinique, OU persistance de symptômes secondaires à la splénomégalie après 3 mois de traitement bien conduit.
- Taux de polynucléaires neutrophiles inférieur à 1 G/L OU taux de plaquettes inférieur à 100 G/L ou taux d'hémoglobine inférieur à 10 g/dl à la plus petite dose d'HU nécessaire à l'obtention d'une réponse complète ou partielle.
- Présence d'ulcères des jambes ou toxicité inacceptable liée à l'HU (manifestations cutanées, symptômes gastro-intestinaux, pneumonie ou fièvre) quelle que soit la dose d'HU.

Chez les patients présentant un de ces critères, une alternative thérapeutique doit donc être discutée.

## b. Interféron

L'interféron  $\alpha$  2a recombinant (IFN $\alpha$ -2a) est un traitement ayant démontré de longue date une efficacité dans le traitement des syndromes myéloprolifératifs (117). En effet, il permet de contrôler l'hématocrite et d'éventuelles thrombocytose ou leucocytose, ainsi que de faire diminuer les symptômes de la maladie (splénomégalie, prurit). Ses principales limites étant la fréquence d'administration, par voie injectable, son profil de tolérance, ainsi que son coût. En effet, le traitement était habituellement introduit à la dose de 3 MUI par semaine, avec une administration en trois doses hebdomadaires, par voie sous-cutanée. Une fois la maladie contrôlée, il était possible de réduire la dose ou la fréquence d'administration.

Une forme pégylée (PegIFN $\alpha$ -2a) a été développée pour le traitement des hépatites virales, avec une administration hebdomadaire et une amélioration de la tolérance. La molécule a été rapidement utilisée également en hématologie dans le cadre des SMP, en particulier pour la prise en charge des sujets jeunes (118). Le PegIFN $\alpha$ -2a agit lui aussi sur les symptômes de la maladie, avec une réduction de la splénomégalie. On observe par ailleurs une diminution du taux d'allèle muté avec des taux de réponse complète moléculaire allant de 5 à 10%. Les effets secondaires limitent néanmoins la tolérance de ce traitement, avec de fréquents syndromes pseudo-grippaux au décours des injections, des troubles de l'humeur pour certains patients, des manifestations auto-immunes notamment thyroïdiennes, des perturbations du bilan hépatique (119,120).

Plus récemment, une forme monopégylée d'interféron  $\alpha$  2b a été développée spécifiquement pour la prise en charge de la PV, le Ropeginterféron (ropegIFN $\alpha$ -2b), avec une administration toutes les deux semaines, et une efficacité et une tolérance peut être plus favorable que celle du PegIFN $\alpha$ -2a (121).

Le PegIFN $\alpha$ -2a peut permettre d'obtenir chez certains patients des réponses hématologiques et moléculaires prolongées après l'interruption du traitement (122).

Le recul de l'utilisation à long terme de l'interféron est encore insuffisant pour établir l'influence de ce traitement sur la réduction du risque de transformation des PV, mais il n'a clairement pas été établi de risque leucémogène de l'interféron.

Le mécanisme d'action de l'interféron dans les SMP n'est pas suffisamment élucidé. Il semble que l'interféron agisse de façon plus spécifique au stade des cellules souches hématopoïétiques JAK2 mutées, en activant leur mise en cycle et la différenciation érythroïde, en favorisant parallèlement l'apoptose au stade des précurseurs (123). Les mécanismes de résistance ne sont pas bien connus : développement d'anticorps neutralisant l'interféron ? Mutations associées ? Terrain génétique ?

#### c. Ruxolitinib

La découverte de la mutation JAK2 V617F a été un tournant majeur dans la compréhension de cette maladie et des recherches ont rapidement été réalisées pour cibler la voie de signalisation JAK/STAT et cette mutation. Le Ruxolitinib (JAKAVI®) est un inhibiteur des tyrosines kinases JAK 1 et 2 (110). Contrairement à l'interféron pégylé, il n'agit pas sur les CSH mais sur la phase myéloproliférative, et n'induit pas de rémission moléculaire. Cependant, il est efficace dans la réduction des symptômes de la maladie, notamment la splénomégalie, ainsi que le contrôle de l'hémogramme (23). Dans un essai de phase 3 (essai *RESPONSE*), évaluant l'efficacité et la sécurité du Ruxolitinib versus traitement standard chez des patients résistants ou intolérants à l'HU, le Ruxolitinib s'est montré supérieur dans le contrôle de l'hématocrite, la réduction du volume de la rate et l'amélioration des symptômes cliniques. Les effets

secondaires principaux étaient représentés par un risque supérieur d'infection herpétique de bas grade et de cancer cutané (non mélanome) (124).

Le Ruxolitinib s'administre par voie orale, à la dose initiale de 10 mg matin et soir. Les effets secondaires les plus fréquents sont la fatigue, les cytopénies, les infections herpétiques ou opportunistes, les cancers cutanés.

Le Ruxolitinib est donc un traitement particulièrement efficace chez les patients présentant des symptômes sévères ou invalidants de la maladie. La réduction du risque thrombotique pour les patients traités par Ruxolitinib comparativement aux autres thérapies n'est pas parfaitement démontrée dans les études randomisées (évènement relativement rares, effectifs limités et « cross-over » prévus dans les protocoles qui limitent les possibilités de comparaison). L'Autorisation de Mise sur le Marché du Ruxolitinib est accordée en France pour les patients en situation de résistance ou d'intolérance à l'HU.

#### d. Pipobroman

Le Pipobroman (VERCYTE®) ou 1,4-bis(3-bromopropionyl)-piperazine (C<sub>10</sub>H<sub>16</sub>Br<sub>2</sub>N<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) est un agent cytoréducteur proche des agents alkylants. Il a été décrit pour la première fois dans les années 1960 (125). Il agit sur les cellules tumorales à toutes les phases du cycle cellulaire, et agirait également comme un compétiteur métabolique des bases pyrimidines.

Il s'agit d'un médicament s'administrant par voie orale. On réalise classiquement un traitement d'attaque à la dose de 1 mg/kg/j, puis une fois les objectifs d'hématocrite atteints, on réduit la dose à 0,1-0,2 mg/kg/jour. Le Pipobroman est généralement bien toléré. Sa principale toxicité est hématologique, et concerne les sujets âgés. Les effets secondaires non hématologiques les plus fréquemment décrits sont d'ordre digestifs

(douleurs abdominales, diarrhées). De rares symptômes cutanés ont été rapportés. L'effet limitant l'utilisation de ce traitement est néanmoins avant tout son risque leucémogène avéré. Deux fois plus de patients sous Pipobroman évoluent vers une leucémie aiguë (comparativement à l'HU) dans une étude randomisée menée avec un suivi prolongé de plus de 16 ans (126).

e. Busulfan

Le Busulfan est un agent alkylant utilisé en 2<sup>e</sup> ligne dans la PV, avec une efficacité démontrée chez les patients réfractaires ou intolérants à l'HU. Malheureusement, cette molécule est également associée à une augmentation du risque leucémogène, c'est pourquoi on le réserve uniquement aux sujets âgés en échec après une première ligne (127).

4. Stratégie thérapeutique adaptée au risque

Des recommandations pour aider à la prise en charge de la Maladie de Vaquez sont régulièrement publiées et actualisées (23,57). Dans un premier temps, il est recommandé pour tous les patients atteints de PV et quel que soit leur risque thrombotique, la réalisation de saignées avec un objectif d'hématocrite inférieur à 45%, associées, en l'absence de contre-indication, à un traitement antiagrégant plaquettaire par Aspirine faible dose. L'introduction d'un traitement myélofreinateur se discute ensuite en fonction du risque de thrombose. Enfin, il n'y a pas de recommandation particulière concernant le contrôle des symptômes, notamment de la splénomégalie.

#### a. Faible risque thrombotique

Pour les patients à faible risque de thrombose (pas d'antécédent de thrombose, âge inférieur ou égal à 60 ans), le traitement myélofreinateur n'est pas recommandé en première intention. Certains auteurs proposent également une prise biquotidienne d'Asprine chez les patients présentant des symptômes microvasculaires insuffisamment contrôlés.

#### b. Haut risque thrombotique

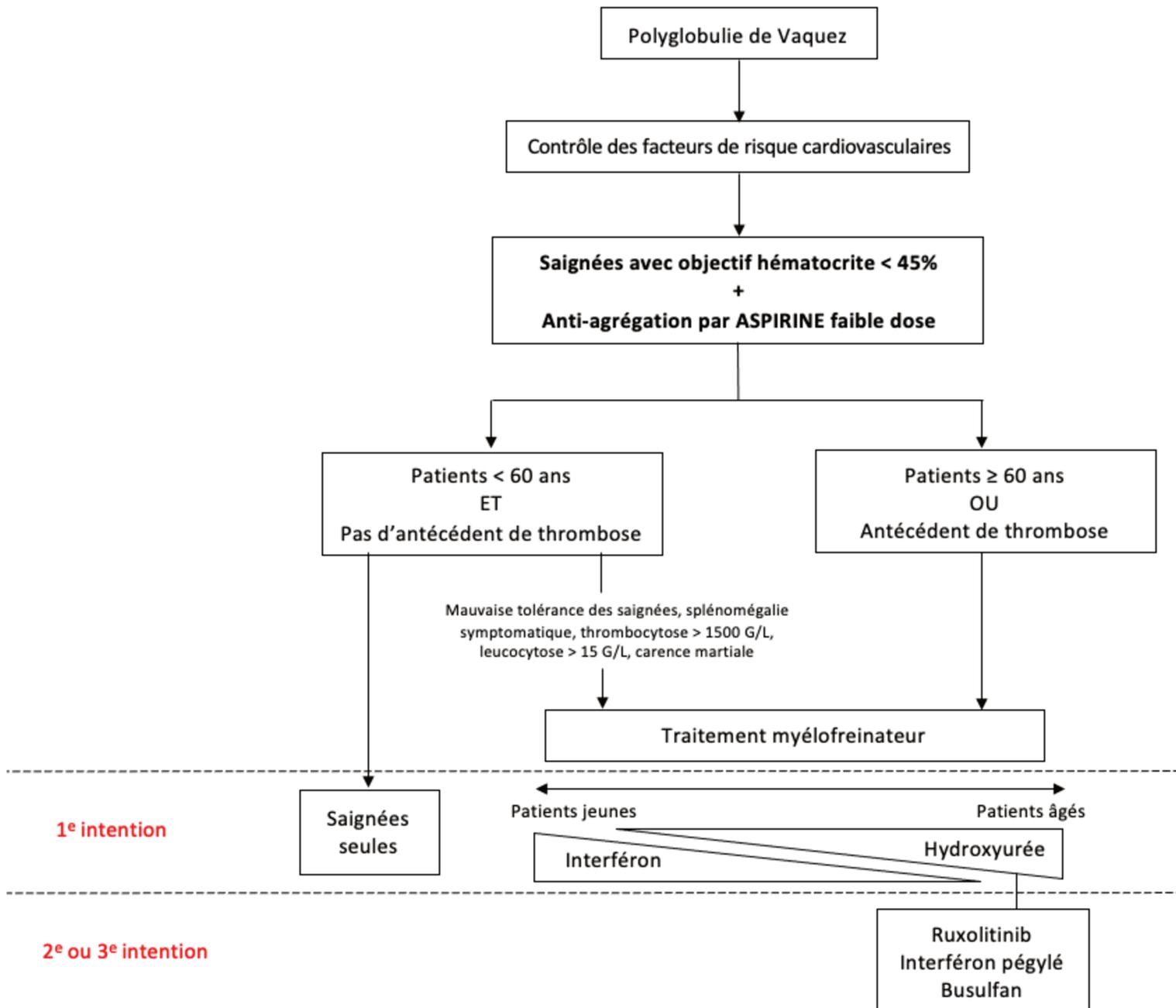
Chez les patients à haut risque de thrombose, c'est-à-dire les patients ayant un antécédent thrombotique ou un âge supérieur à 60 ans, l'introduction d'un traitement myélofreinateur est recommandée. Les recommandations ELN 2018 suggèrent l'utilisation en première intention de l'HU ou de l'interféron pégylé, en considérant qu'il convient de privilégier l'interféron pour les patients jeunes (128).

Les traitements de deuxième ou troisième intention pour les patients résistants ou intolérants à l'HU sont le Ruxolitinib (et le Busulfan à réserver aux patients très âgés). Le maintien d'une anticoagulation au long cours se discute en cas d'antécédent de thrombose veineuse profonde, particulièrement en cas d'évènement sévère (embolie pulmonaire ou thrombose splanchnique).

Des alternatives à l'HU peuvent être discutées, notamment chez les patients jeunes pour qui un traitement par interféron pégylé paraît plus adapté, ou pour les patients résistants/intolérants à l'HU (Ruxolitinib).

#### 5. Proposition d'algorithme de prise en charge

La figure 16 ci-dessous propose un algorithme de prise en charge de la PV selon les recommandations de l'ELN 2018 (128).



**Figure 17 : algorithme de prise en charge de la polyglobulie de Vaquez selon les recommandations de l'ELN 2018**, d'après Barbui et al, 2018 (128).

## 6. Autres perspectives thérapeutiques

D'autres drogues sont en développement, à des phases de recherche encore précoces : inhibiteurs d'HDAC, inhibiteurs de MDM2, agonistes de l'hepcidine (110).

## Annexe 2 : autorisation de la CNIL.



### La Présidente

Monsieur Maxime MORIN  
DIRECTEUR GENERAL  
CENTRE HOSPITALIER DE ROUBAIX  
37 RUE DE BARBIEUX - BP359  
59056 - ROUBAIX CEDEX 1

Paris, le 20 mai 2021

N/Réf. : MLD/MFN/AR216442

Objet: AUTORISATION

**Décision DR-2021-151 autorisant le CENTRE HOSPITALIER DE ROUBAIX à mettre en œuvre un traitement de données ayant pour finalité une étude portant sur le bilan de polyglobulie des patients adressés en consultation d'hématologie. (Demande d'autorisation n° 921080)**

La Commission a été saisie d'une demande d'autorisation relative à un traitement de données à caractère personnel. Ce traitement, dont la finalité présente un caractère d'intérêt public, relève de la procédure prévue aux articles 66, 72 et suivants de la loi du 6 janvier 1978 modifiée.

Responsable(s) de traitement	Le Centre Hospitalier de Roubaix
Avis du (des) comité(s)	Avis favorable du Comité d'expertise pour les recherches, les études et les évaluations dans le domaine de la santé du 11 février 2021.
Finalité	Étude portant sur le bilan de polyglobulie des patients adressés en consultation d'hématologie
Point de non-conformité à la méthodologie de référence	La Commission prend acte que le dossier de demande mentionne que le traitement envisagé est conforme aux dispositions de la méthodologie de référence MR004, à l'exception des modalités d'information des personnes concernées. En dehors de cette exception, ce traitement devra respecter le cadre prévu par la méthodologie de référence MR004.
Information et droits des personnes (Articles 13,14 et suivants du Règlement général sur la protection des données et articles 69 et suivants de la loi	<i>S'agissant des personnes concernées qui sont encore en cours de suivi</i>  Une note d'information individuelle leur sera délivrée. Elle devra comporter l'ensemble des mentions prévues par le Règlement général sur la protection des données.

« informatique et libertés »)	<p><i>S'agissant des personnes concernées qui ne sont plus en cours de suivi</i></p> <p>En application de l'article 69 de la loi « Informatique et Libertés » et de l'article 14, 5, b), du Règlement général sur la protection des données, l'obligation d'information individuelle de la personne concernée peut faire l'objet d'exceptions dans l'hypothèse où la fourniture d'une telle information se révélerait impossible, exigerait des efforts disproportionnés ou compromettrait gravement la réalisation des objectifs du traitement. En pareils cas, le responsable de traitement prend des mesures appropriées pour protéger les droits et libertés, ainsi que les intérêts légitimes de la personne concernée, y compris en rendant les informations publiquement disponibles.</p> <p>En l'espèce, il sera fait exception au principe d'information individuelle des personnes et des mesures appropriées seront mises en œuvre, notamment par la diffusion sur le site web du responsable de traitement de l'étude et par voie d'affichage dans les salles d'attente de consultation d'hématologie d'une information relative au projet de recherche qui devra comporter l'ensemble des mentions prévues par le Règlement général sur la protection des données.</p>
Mesures de sécurité (articles 5-1-f et 32 du Règlement général sur la protection des données)	<p>Les mesures de sécurité doivent répondre aux exigences prévues par les articles 5,1, f) et 32 du Règlement général sur la protection des données.</p> <p>A cet égard, il appartient au responsable de traitement de procéder à une réévaluation régulière des risques pour les personnes concernées et une mise à jour, le cas échéant, de ces mesures de sécurité.</p> <p>Par ailleurs, le responsable de traitement devra être en mesure de justifier de leur conformité à tout moment.</p>
Durées de conservation	<p>Base active : 2 ans Archivage : 5 ans</p>
Transparence du traitement	<p>Ce traitement devra être enregistré dans le répertoire public mis à disposition par la Plateforme des données de santé.</p>

**AUTORISE LE CENTRE HOSPITALIER DE ROUBAIX** à mettre en œuvre le traitement, en application de l'article 13 de la loi précitée et de la délibération n° 2019-021 du 28 février 2019 portant délégation d'attributions de la Commission nationale de l'informatique et des libertés à son président et à son vice-président délégué.



Marie-Laure DENIS

## Annexe 3 : note d'information.

	<p><b>Bilan de polyglobulie : étude rétrospective sur 6 ans des patients reçus en consultation dans deux services d'hématologie.</b> <b>Corrélation entre les caractéristiques initiales et les diagnostics étiologiques.</b> <b>Évaluation du coût de ces bilans diagnostiques.</b></p>
---	--

**Responsable de la recherche** : Centre hospitalier de Roubaix  
**Médecin coordonnateur** : Dr Mathieu WEMEAU - Hématologue  
**Centres participants** : Centre hospitalier de Roubaix et Centre hospitalier universitaire de Lille

### **NOTE D'INFORMATION - RECHERCHE N'IMPLIQUANT PAS LA PERSONNE HUMAINE**

Nous vous sollicitons car vous avez bénéficié, entre le 1<sup>er</sup> janvier 2015 et le 31 octobre 2020, d'une ou plusieurs consultations en hématologie au sein du CHU de Lille ou du CH de Roubaix, pour un bilan de polyglobulie. Dans le cadre de notre recherche, nous voudrions analyser les données recueillies lors de ces consultations.

Cette note d'information a pour objectif de vous expliquer le but de cette étude. Elle ne demande aucun autre examen ou consultation, aucune intervention de votre part.

*Vous êtes bien sûr libres de ne pas participer. Prenez le temps de lire cette note d'information et n'hésitez pas à nous contacter pour avoir des renseignements complémentaires (tel 0320993270 ou mail : mathieu.wemeau@ch-roubaix.fr ou mathieu.wemeau@chru-lille.fr).*

- *Si vous ne souhaitez pas participer à la recherche, nous vous remercions de nous ré-adresser ce document complété de votre signature indiquant votre opposition.*
- *Si vous êtes d'accord pour participer, vous n'avez aucune démarche à accomplir.*

#### **I. Le but de la recherche**

Nous réalisons au sein du CHRU de Lille et du Centre Hospitalier de Roubaix une étude sur l'exploration des polyglobulies en consultation d'hématologie. En effet, de nombreux patients nous sont adressés pour un bilan de polyglobulie et notre rôle est d'identifier les causes à risque de complications, notamment la Polyglobulie de Vaquez, des causes « bénignes », non hématologiques.

Actuellement, aucune recommandation ne définit précisément les seuils d'hématocrite justifiant des explorations ; il serait donc utile de hiérarchiser les explorations en fonction du profil du patient, afin d'éviter de réaliser par excès des consultations répétées à l'hôpital et des examens invasifs ou coûteux.

L'objectif de notre travail est de corrélér, chez des patients adressés pour un bilan de polyglobulie, les paramètres cliniques et biologiques initiaux et les examens complémentaires réalisés au décours de la consultation aux diagnostics finalement établis. Cela nous permettra d'étudier la rentabilité diagnostique des différents examens, et de proposer une hiérarchisation des explorations en fonction du profil de chaque patient.

#### **II. Quelles données sont recueillies, pourquoi et comment ?**

Le recueil de données se fera à partir des informations présentes dans votre dossier médical informatique ou papier. Les données d'intérêt comprennent notamment l'âge, le sexe, le statut tabagique et l'indice de masse corporelle, la présence d'antécédent thrombotique ou de signes cliniques évocateurs d'une polyglobulie primitive, le taux d'hémoglobine ou l'hématocrite ayant mené à la consultation, et les résultats du bilan biologique réalisé au décours de la consultation. Nous rechercherons également si des examens complémentaires vous ont été prescrits ainsi que leurs résultats. Enfin, nous recueillerons le diagnostic final retenu.

### **III. Confidentialité des données**

Les données médicales recueillies dans le cadre de cette étude seront réunies sur un fichier informatique permettant leur traitement par le centre hospitalier de Roubaix sur le fondement de l'intérêt public. Les données vous concernant seront *pseudonymisées*, c'est-à-dire identifiées par un numéro de code et par vos initiales. Elles seront ensuite transmises aux investigateurs de la recherche (le médecin responsable de la recherche à l'hôpital) et aux coordinateurs. Ce travail fait l'objet d'une thèse en médecine, le recueil des données sera réalisé par une interne en hématologie.

Les données pourront également, dans des conditions assurant la confidentialité, être transmises à l'Organisme Responsable de la Recherche ou aux personnes ou société agissant pour son compte, ou menant des projets de recherche conjoints, en France.

La base de donnée ainsi créée sera conservée pendant la durée de réalisation de l'étude et jusqu'à deux ans après la dernière publication des résultats de l'étude. Puis, la base de données sera archivée pendant la durée légale autorisée. Passé ce délai, la base de données ainsi que tous les documents relatifs à la recherche seront définitivement détruits.

Conformément à la loi « informatique et libertés » du 6 janvier 1978 et au règlement (UE) 2016/679 du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données, vous disposez à leur égard d'un droit d'accès, de rectification, d'effacement, de limitation du traitement et du droit de vous opposer au traitement.

Si vous souhaitez exercer vos droits et obtenir communication des informations vous concernant, veuillez-vous adresser au délégué à la protection des données du Groupement Hospitalier Territorial Lille Métropole Flandres Intérieur à l'adresse suivante : [dpo@chru-lille.fr](mailto:dpo@chru-lille.fr).

Si vous considérez que vos droits n'ont pas été respectés, vous avez également la possibilité de saisir la Commission Nationale de l'Informatique des Libertés (CNIL) directement via son site internet : [www.cnil.fr](http://www.cnil.fr).

Les bases légales de ce traitement de données sont l'intérêt pour la santé publique et le consentement.

Vous pouvez accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du Code de la Santé Publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

### **IV. Acceptation et interruption de votre participation**

Vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette recherche.

Dans le cas où vous seriez d'accord pour participer, vous n'avez aucune démarche à accomplir, et vous disposez de la possibilité d'interrompre votre participation à tout moment sans aucun préjudice et sans engager votre responsabilité. Cela n'affectera évidemment pas votre prise en charge.

En l'absence d'opposition / refus de votre part sous un délai de 3 semaines après réception de la présente note, nous considérerons que vous acceptez de participer à cette recherche.



**Bilan de polyglobulie : étude rétrospective sur 6 ans des patients reçus en consultation dans deux services d'hématologie.  
Corrélation entre les caractéristiques initiales et les diagnostics étiologiques.  
Évaluation du coût de ces bilans diagnostiques.**

**Comment cette recherche est-elle encadrée ?**

Le responsable de la recherche est le Centre Hospitalier de Roubaix. Il a pris toutes les mesures pour mener cette recherche conformément à la loi française aux dispositions de la Loi Informatique et Liberté applicables aux recherches n'impliquant pas la personne humaine (CNIL loi 78-17 du 6 janvier 1978 modifiée) et européenne (Règlement européen ° 2016/679 relatif à la protection des données - RGPD) sous la disposition MR-004 dont le CH de Roubaix s'est déclaré conforme en date du 26 avril 2019.

Fait à : Roubaix Le : 28 avril 2021

**Signature du responsable de la recherche :**

**CADRE RESERVE AU RECUEIL DE L'OPPOSITION**

**(A envoyer UNIQUEMENT si vous vous opposez à la participation à cette étude à l'adresse suivante : service d'hématologie , Centre Hospitalier de Roubaix, Boulevard Lacordaire, 59100 ROUBAIX )**

**NOM/Prénom du patient : .....**

**Je m'oppose à l'utilisation de mes données dans le cadre de cette recherche menée par le CH de Roubaix et le CHU de Lille**

**« Bilan de polyglobulie : Corrélation entre les caractéristiques initiales et les diagnostics étiologiques : étude rétrospective sur 6 ans des patients reçus en consultation dans deux services d'hématologie »**

**Signature** (Précédée de la mention : Lu, compris et approuvé) :

#### **Annexe 4 : coût des différentes explorations.**

<b>Acte</b>	<b>Code</b>	<b>Prix</b>	
Protéines (sang)	B6	1,62 €	
Ferritine	B21	5,67 €	
NFS	B24	6,48 €	
Méthémoglobine (sang)	B25	6,75 €	
Carboxyhémoglobine (sang)	B35	9,45 €	
Gaz du sang artériel	B70	18,90 €	
EPO (sang)	B100	27 €	
Électrophorèse de l'hémoglobine	B120	32,40 €	
EFR	GLQP012	40,28 €	
PO2 50	BHN 200 LC	54 €	
Échographie abdominale	ZCQM005	54,02 €	
Mesure isotopique du volume globulaire total	FEQL007	56,65 €	
Biopsie ostéomédullaire	FDHB002	62,70 €	
IRM cérébrale	ACQJ002	69 €	
JAK2 V617F	BHN 430 LC	116,10 €	
JAK2 exon 12	BHN 460 RIHN	124,20 €	
Culture des progéniteurs érythrocytaires (sang)	BHN 750	203 €	
Polysomnographie	AMQP014	246,24 €	
Séquençage des gènes de la globine	Alpha	B 570 LC N906	153,90 €
	Bêta	B 500 4082	135 €
NGS érythrocytose	BHN 3270	882 €	

# RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Elliott S, Sinclair AM. The effect of erythropoietin on normal and neoplastic cells. *Biol Targets Ther.* 2012;6:163-89.
2. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Mol Med Camb Mass.* 23 mars 2018;24(1):11.
3. Watts D, Gaete D, Rodriguez D, Hoogewijs D, Rauner M, Sormendi S, et al. Hypoxia Pathway Proteins are Master Regulators of Erythropoiesis. *Int J Mol Sci.* 30 oct 2020;21(21).
4. Jelkmann W. Erythropoietin. *Front Horm Res.* 2016;47:115-27.
5. Constantinescu null, Ghaffari null, Lodish null. The Erythropoietin Receptor: Structure, Activation and Intracellular Signal Transduction. *Trends Endocrinol Metab TEM.* déc 1999;10(1):18-23.
6. Mosca M, Vertenoel G, Toppaldoddi KR, Plo I, Vainchenker W. Aspects biologiques de la voie JAK/STAT dans les néoplasmes myéloprolifératifs classiques négatifs pour BCR-ABL. *Bull Cancer (Paris).* juin 2016;103(6 Suppl 1):S16-28.
7. Patnaik MM, Tefferi A. The complete evaluation of erythrocytosis: congenital and acquired. *Leukemia.* mai 2009;23(5):834-44.
8. McMullin MF. The classification and diagnosis of erythrocytosis. *Int J Lab Hematol.* déc 2008;30(6):447-59.
9. Chomienne C, Mboundou P, Dosquet C, Rain J-D, Najean Y. Utilisation des méthodes isotopiques. Étude des volumes sanguins et des cellules sanguines circulantes. *EMC Hématologie.* 14 juin 2010;
10. McMullin MF, Wilkins BS, Harrison CN. Management of polycythaemia vera: a critical review of current data. *Br J Haematol.* févr 2016;172(3):337-49.
11. Johansson PL, Safai-Kutti S, Kutti J. An elevated venous haemoglobin concentration cannot be used as a surrogate marker for absolute erythrocytosis: a study of patients with polycythaemia vera and apparent polycythaemia. *Br J Haematol.* juin 2005;129(5):701-5.
12. Alvarez-Larrán A, Ancochea A, Angona A, Pedro C, García-Pallarols F, Martínez-Avilés L, et al. Red cell mass measurement in patients with clinically suspected diagnosis of polycythemia vera or essential thrombocythemia. *Haematologica.* nov 2012;97(11):1704-7.
13. Pearson TC, Guthrie DL, Simpson J, Chinn S, Barosi G, Ferrant A, et al. Interpretation of measured red cell mass and plasma volume in adults: Expert Panel on Radionuclides of the International Council for Standardization in Haematology. *Br J Haematol.* avr 1995;89(4):748-56.
14. Pr Girodon F. Exploration d'une polyglobulie, cours de DES d'Hématologie. 2018.
15. Keohane C, McMullin MF, Harrison C. The diagnosis and management of erythrocytosis. *BMJ.* 18 nov 2013;347:f6667.
16. Randi ML, Bertozzi I, Cosi E, Santarossa C, Peroni E, Fabris F. Idiopathic erythrocytosis: a study of a large cohort with a long follow-up. *Ann Hematol.* janv 2016;95(2):233-7.
17. Gordeuk VR, Key NS, Prchal JT. Re-evaluation of hematocrit as a determinant of thrombotic risk in erythrocytosis. *Haematologica.* avr 2019;104(4):653-8.
18. Spivak JL. Polycythemia vera: myths, mechanisms, and management. *Blood.* 15 déc 2002;100(13):4272-90.

19. Tefferi A, Rumi E, Finazzi G, Gisslinger H, Vannucchi AM, Rodeghiero F, et al. Survival and prognosis among 1545 patients with contemporary polycythemia vera: an international study. *Leukemia*. sept 2013;27(9):1874-81.
20. Anía BJ, Suman VJ, Sobell JL, Codd MB, Silverstein MN, Melton LJ. Trends in the incidence of polycythemia vera among Olmsted County, Minnesota residents, 1935-1989. *Am J Hematol*. oct 1994;47(2):89-93.
21. Moulard O, Mehta J, Fryzek J, Olivares R, Iqbal U, Mesa RA. Epidemiology of myelofibrosis, essential thrombocythemia, and polycythemia vera in the European Union. *Eur J Haematol*. avr 2014;92(4):289-97.
22. Brière J, Peynaud-Debayle E, Guilmin F, Kiladjian JJ. Brière J, Peynaud-Debayle E, Guilmin F, Kiladjian JJ. Polyglobulies primitives. *Encyclopédie Médico-Chirurgicale*. 1998;Hématologie, 13-006-L-10, 1998, 17 p. In.
23. Spivak JL. How I treat polycythemia vera. *Blood*. 25 juill 2019;134(4):341-52.
24. Palandri F, Mora B, Gangat N, Catani L. Is there a gender effect in polycythemia vera? *Ann Hematol*. 2021;100(1):11-25.
25. Yamaoka K, Saharinen P, Pesu M, Holt VET, Silvennoinen O, O'Shea JJ. The Janus kinases (Jaks). *Genome Biol*. 2004;5(12):253.
26. Bandaranayake RM, Ungureanu D, Shan Y, Shaw DE, Silvennoinen O, Hubbard SR. Crystal structures of the JAK2 pseudokinase domain and the pathogenic mutant V617F. *Nat Struct Mol Biol*. août 2012;19(8):754-9.
27. James C, Ugo V, Le Couédic J-P, Staerk J, Delhommeau F, Lacout C, et al. A unique clonal JAK2 mutation leading to constitutive signalling causes polycythaemia vera. *Nature*. 28 avr 2005;434(7037):1144-8.
28. Vainchenker W, Kralovics R. Genetic basis and molecular pathophysiology of classical myeloproliferative neoplasms. *Blood*. 9 févr 2017;129(6):667-79.
29. Vannucchi AM, Pieri L, Guglielmelli P. JAK2 allele burden in the myeloproliferative neoplasms: effects on phenotype, prognosis and change with treatment. *Ther Adv Hematol*. févr 2011;2(1):21-32.
30. Kralovics R, Passamonti F, Buser AS, Teo S-S, Tiedt R, Passweg JR, et al. A gain-of-function mutation of JAK2 in myeloproliferative disorders. *N Engl J Med*. 28 avr 2005;352(17):1779-90.
31. Steensma DP, Bejar R, Jaiswal S, Lindsley RC, Sekeres MA, Hasserjian RP, et al. Clonal hematopoiesis of indeterminate potential and its distinction from myelodysplastic syndromes. *Blood*. 2 juill 2015;126(1):9-16.
32. 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*. 1 févr 2007;356(5):459-68.
33. Scott LM. The JAK2 exon 12 mutations: a comprehensive review. *Am J Hematol*. août 2011;86(8):668-76.
34. Passamonti F, Elena C, Schnittger S, Skoda RC, Green AR, Girodon F, et al. Molecular and clinical features of the myeloproliferative neoplasm associated with JAK2 exon 12 mutations. *Blood*. 10 mars 2011;117(10):2813-6.
35. Tondeur S, Paul F, Riou J, Mansier O, Ranta D, Le Clech L, et al. Long-term follow-up of JAK2 exon 12 polycythemia vera: a French Intergroup of Myeloproliferative Neoplasms (FIM) study. *Leukemia*. mars 2021;35(3):871-5.
36. Lakey MA, Pardanani A, Hoyer JD, Nguyen PL, Lasho TL, Tefferi A, et al. Bone marrow morphologic features in polycythemia vera with JAK2 exon 12 mutations. *Am J Clin Pathol*. juin 2010;133(6):942-8.

37. Tefferi A, Lasho TL, Guglielmelli P, Finke CM, Rotunno G, Elala Y, et al. Targeted deep sequencing in polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Blood Adv.* 29 nov 2016;1(1):21-30.
38. Ortmann CA, Kent DG, Nangalia J, Silber Y, Wedge DC, Griffin J, et al. Effect of Mutation Order on Myeloproliferative Neoplasms. *N Engl J Med.* 12 févr 2015;372(7):601-12.
39. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Finazzi G, Carobbio A, Rumi E, et al. Masked polycythemia vera (mPV): results of an international study. *Am J Hematol.* janv 2014;89(1):52-4.
40. Bonicelli G, Abdulkarim K, Mounier M, Johansson P, Rossi C, Jooste V, et al. Leucocytosis and thrombosis at diagnosis are associated with poor survival in polycythaemia vera: a population-based study of 327 patients. *Br J Haematol.* 2013;160(2):251-4.
41. Kvasnicka HM, Orazi A, Thiele J, Barosi G, Bueso-Ramos CE, Vannucchi AM, et al. European LeukemiaNet study on the reproducibility of bone marrow features in masked polycythemia vera and differentiation from essential thrombocythemia. *Am J Hematol.* oct 2017;92(10):1062-7.
42. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Myeloproliferative neoplasms: Morphology and clinical practice. *Am J Hematol.* juin 2016;91(4):430-3.
43. Alvarez-Larrán A, Ancochea A, García M, Climent F, García-Pallarols F, Angona A, et al. WHO-histological criteria for myeloproliferative neoplasms: reproducibility, diagnostic accuracy and correlation with gene mutations and clinical outcomes. *Br J Haematol.* sept 2014;166(6):911-9.
44. Marcellino BK, Hoffman R. Recent advances in prognostication and treatment of polycythemia vera. *Fac Rev [Internet].* 12 mars 2021 [cité 12 avr 2021];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8009192/>
45. Michiels JJ, De Raeve H, Berneman Z, Van Bockstaele D, Hebeda K, Lam K, et al. The 2001 World Health Organization and updated European clinical and pathological criteria for the diagnosis, classification, and staging of the Philadelphia chromosome-negative chronic myeloproliferative disorders. *Semin Thromb Hemost.* juin 2006;32(4 Pt 2):307-40.
46. Baxter EJ, Scott LM, Campbell PJ, East C, Fourouclas N, Swanton S, et al. Acquired mutation of the tyrosine kinase JAK2 in human myeloproliferative disorders. *Lancet Lond Engl.* 19 mars 2005;365(9464):1054-61.
47. Tefferi A, Thiele J, Orazi A, Kvasnicka HM, Barbui T, Hanson CA, et al. Proposals and rationale for revision of the World Health Organization diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia, and primary myelofibrosis: recommendations from an ad hoc international expert panel. *Blood.* 15 août 2007;110(4):1092-7.
48. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood.* 19 2016;127(20):2391-405.
49. Silver RT, Chow W, Orazi A, Arles SP, Goldsmith SJ. Evaluation of WHO criteria for diagnosis of polycythemia vera: a prospective analysis. *Blood.* 12 sept 2013;122(11):1881-6.
50. Barbui T, Thiele J, Carobbio A, Gisslinger H, Finazzi G, Rumi E, et al. Masked polycythemia vera diagnosed according to WHO and BCSH classification. *Am J Hematol.* févr 2014;89(2):199-202.

51. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, Carobbio A, Vannucchi AM, Tefferi A. Diagnostic impact of the 2016 revised WHO criteria for polycythemia vera. *Am J Hematol.* mai 2017;92(5):417-9.
52. Tefferi A, Guglielmelli P, Lasho TL, Coltro G, Finke CM, Loscocco GG, et al. Mutation-enhanced international prognostic systems for essential thrombocythemia and polycythemia vera. *Br J Haematol.* avr 2020;189(2):291-302.
53. Myeloproliferative neoplasms and thrombosis | Blood | American Society of Hematology [Internet]. [cité 22 févr 2021]. Disponible sur: [https://ashpublications-org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/blood/article/122/13/2176/31711/Myeloproliferative-neoplasms-and-thrombosis](https://ashpublications.org.ressources-electroniques.univ-lille.fr/blood/article/122/13/2176/31711/Myeloproliferative-neoplasms-and-thrombosis)
54. Griesshammer M, Kiladjian J-J, Besses C. Thromboembolic events in polycythemia vera. *Ann Hematol.* mai 2019;98(5):1071-82.
55. Cerquozzi S, Barraco D, Lasho T, Finke C, Hanson CA, Ketterling RP, et al. Risk factors for arterial versus venous thrombosis in polycythemia vera: a single center experience in 587 patients. *Blood Cancer J.* 27 2017;7(12):662.
56. Ronner L, Podoltsev N, Gotlib J, Heaney ML, Kuykendall AT, O'Connell C, et al. Persistent leukocytosis in polycythemia vera is associated with disease evolution but not thrombosis. *Blood.* 7 mai 2020;135(19):1696-703.
57. Tefferi A, Barbui T. Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management. *Am J Hematol.* 2020;95(12):1599-613.
58. Lussana F, Rambaldi A. Inflammation and myeloproliferative neoplasms. *J Autoimmun.* déc 2017;85:58-63.
59. Hidalgo López JE, Carballo-Zarate A, Verstovsek S, Wang SA, Hu S, Li S, et al. Bone marrow findings in blast phase of polycythemia vera. *Ann Hematol.* mars 2018;97(3):425-34.
60. Putter JS, Seghatchian J. Polycythemia vera: molecular genetics, diagnostics and therapeutics. *Vox Sang.* 26 févr 2021;
61. de la Chapelle A, Träskelin AL, Juvonen E. Truncated erythropoietin receptor causes dominantly inherited benign human erythrocytosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 15 mai 1993;90(10):4495-9.
62. Oh ST, Simonds EF, Jones C, Hale MB, Goltsev Y, Gibbs KD, et al. Novel mutations in the inhibitory adaptor protein LNK drive JAK-STAT signaling in patients with myeloproliferative neoplasms. *Blood.* 12 août 2010;116(6):988-92.
63. Maran J, Prchal J. Polycythemia and oxygen sensing. *Pathol Biol.* juin 2004;52(5):280-4.
64. Rosa R, Prehu MO, Beuzard Y, Rosa J. The first case of a complete deficiency of diphosphoglycerate mutase in human erythrocytes. *J Clin Invest.* nov 1978;62(5):907-15.
65. Galacteros F, Rosa R, Prehu MO, Najean Y, Calvin MC. [Diphosphoglyceromutase deficiency: new cases associated with erythrocytosis]. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1984;26(2):69-74.
66. Hoyer JD, Allen SL, Beutler E, Kubik K, West C, Fairbanks VF. Erythrocytosis due to bisphosphoglycerate mutase deficiency with concurrent glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) deficiency. *Am J Hematol.* avr 2004;75(4):205-8.
67. do Nascimento TS, Pereira ROL, de Mello HLD, Costa J. Methemoglobinemia: from diagnosis to treatment. *Rev Bras Anesthesiol.* déc 2008;58(6):651-64.
68. Fermo E, Bianchi P, Vercellati C, Marcello AP, Garatti M, Marangoni O, et al. Recessive hereditary methemoglobinemia: two novel mutations in the NADH-cytochrome b5 reductase gene. *Blood Cells Mol Dis.* août 2008;41(1):50-5.

69. Lappin TR, Lee FS. Update on mutations in the HIF: EPO pathway and their role in erythrocytosis. *Blood Rev.* sept 2019;37:100590.
70. Ang SO, Chen H, Gordeuk VR, Sergueeva AI, Polyakova LA, Miasnikova GY, et al. Endemic polycythemia in Russia: mutation in the VHL gene. *Blood Cells Mol Dis.* févr 2002;28(1):57-62.
71. Gordeuk VR, Sergueeva AI, Miasnikova GY, Okhotin D, Voloshin Y, Choyke PL, et al. Congenital disorder of oxygen sensing: association of the homozygous Chuvash polycythemia VHL mutation with thrombosis and vascular abnormalities but not tumors. *Blood.* 15 mai 2004;103(10):3924-32.
72. Richard S, Graff J, Lindau J, Resche F. Von Hippel-Lindau disease. *Lancet Lond Engl.* 10 avr 2004;363(9416):1231-4.
73. Charline L, Romain C, Michel L, Sophie G, Claire LH, Françoise G-S, et al. PHD2 Mutation and Congenital Erythrocytosis with Paraganglioma. *N Engl J Med.* 2008;8.
74. Percy MJ, Zhao Q, Flores A, Harrison C, Lappin TRJ, Maxwell PH, et al. A family with erythrocytosis establishes a role for prolyl hydroxylase domain protein 2 in oxygen homeostasis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 17 janv 2006;103(3):654-9.
75. Percy MJ, Furlow PW, Lucas GS, Li X, Lappin TRJ, McMullin MF, et al. A gain-of-function mutation in the HIF2A gene in familial erythrocytosis. *N Engl J Med.* 10 janv 2008;358(2):162-8.
76. Ladroue C, Carcenac R, Leporrier M, Gad S, Le Hello C, Galateau-Salle F, et al. PHD2 mutation and congenital erythrocytosis with paraganglioma. *N Engl J Med.* 18 déc 2008;359(25):2685-92.
77. Martini M, Teofili L, Cenci T, Giona F, Torti L, Rea M, et al. A novel heterozygous HIF2AM535I mutation reinforces the role of oxygen sensing pathway disturbances in the pathogenesis of familial erythrocytosis. *Haematologica.* juill 2008;93(7):1068-71.
78. Percy MJ, Beer PA, Campbell G, Dekker AW, Green AR, Oscier D, et al. Novel exon 12 mutations in the HIF2A gene associated with erythrocytosis. *Blood.* 1 juin 2008;111(11):5400-2.
79. Smith JR, Landaw SA. Smokers' polycythemia. *N Engl J Med.* 5 janv 1978;298(1):6-10.
80. Shalhoub RJ, Rajan U, Kim VV, Goldwasser E, Kark JA, Antoniou LD. Erythrocytosis in patients on long-term hemodialysis. *Ann Intern Med.* nov 1982;97(5):686-90.
81. Hudgson P, Pearce JM, Yeates WK. Renal artery stenosis with hypertension and high haematocrit. *Br Med J.* 7 janv 1967;1(5531):18-21.
82. Chandra M, Miller ME, Garcia JF, Mossey RT, McVicar M. Serum immunoreactive erythropoietin levels in patients with polycystic kidney disease as compared with other hemodialysis patients. *Nephron.* 1985;39(1):26-9.
83. Trimble M, Caro J, Talalla A, Brain M. Secondary erythrocytosis due to a cerebellar hemangioblastoma: demonstration of erythropoietin mRNA in the tumor. *Blood.* 1 août 1991;78(3):599-601.
84. Muta H, Funakoshi A, Baba T, Uike N, Wakasugi H, Kozuru M, et al. Gene expression of erythropoietin in hepatocellular carcinoma. *Intern Med Tokyo Jpn.* juill 1994;33(7):427-31.
85. Hama Y, Kaji T, Ito K, Hayakawa M, Tobe M, Kosuda S. Erythropoietin-producing renal cell carcinoma arising from autosomal dominant polycystic kidney disease. *Br J Radiol.* mars 2005;78(927):269-71.

86. Drénou B, Le Tulzo Y, Caulet-Maugendre S, Le Guerrier A, Leclercq C, Guilhem I, et al. Pheochromocytoma and secondary erythrocytosis: role of tumour erythropoietin secretion. *Nouv Rev Fr Hematol.* 1995;37(3):197-9.
87. Yoshida M, Koshiyama M, Fujii H, Konishi M. Erythrocytosis and a fibroid. *Lancet Lond Engl.* 17 juill 1999;354(9174):216.
88. Ginzburg YZ, Feola M, Zimran E, Varkonyi J, Ganz T, Hoffman R. Dysregulated iron metabolism in polycythemia vera: etiology and consequences. *Leukemia.* oct 2018;32(10):2105-16.
89. 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.* 3 janv 2013;368(1):22-33.
90. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* 2019;184(2):161-75.
91. Bertozzi I, Ruggeri M, Nichele I, Biagetti G, Cosi E, Randi ML. Thrombotic and hemorrhagic complications in idiopathic erythrocytosis. *Am J Hematol.* 2017;92(11):E639-41.
92. Sergueeva A, Miasnikova G, Shah BN, Song J, Lisina E, Okhotin DJ, et al. Prospective study of thrombosis and thrombospondin-1 expression in Chuvash polycythemia. *Haematologica.* mai 2017;102(5):e166-9.
93. Zhou AW, Knoche EM, Engle EK, Ban-Hoefen M, Kaiwar C, Oh ST. Clinical Improvement with JAK2 Inhibition in Chuvash Polycythemia. *N Engl J Med.* 4 août 2016;375(5):494-6.
94. Grenier M, Callegarin D, Nughe M, Gardie B, Riedinger JM, Girodon F. Can absolute polycythaemia be identified without measurement of the red cell mass? *Br J Haematol.* juill 2020;190(2):e107-10.
95. Tefferi A, Vardiman JW. Classification and diagnosis of myeloproliferative neoplasms: the 2008 World Health Organization criteria and point-of-care diagnostic algorithms. *Leukemia.* janv 2008;22(1):14-22.
96. Nathany S, Koulmane Laxminarayana SL, Tewari S, Belurkar S, Khanna R, Manohar C. Impact of World Health Organization (WHO) Revised Criteria-2016 on the Diagnosis of Polycythemia Vera. *Indian J Hematol Blood Transfus Off J Indian Soc Hematol Blood Transfus.* juill 2020;36(3):477-83.
97. Barbui T, Thiele J, Vannucchi AM, Tefferi A. Rationale for revision and proposed changes of the WHO diagnostic criteria for polycythemia vera, essential thrombocythemia and primary myelofibrosis. *Blood Cancer J.* 14 août 2015;5:e337.
98. Sandes AF, Gonçalves MV, Chauffaille M de L. Frequency of polycythemia in individuals with normal complete blood cell counts according to the new 2016 WHO classification of myeloid neoplasms. *Int J Lab Hematol.* oct 2017;39(5):528-31.
99. Shaw G, Berg R. Beyond Hemoglobin: When and How to Work Up Possible Polycythemia Vera. *Clin Med Res.* 2020;18(1):11-20.
100. Lee G, Arcasoy MO. The clinical and laboratory evaluation of the patient with erythrocytosis. *Eur J Intern Med.* juin 2015;26(5):297-302.
101. Nielsen C, Bojesen SE, Nordestgaard BG, Kofoed KF, Birgens HS. JAK2V617F somatic mutation in the general population: myeloproliferative neoplasm development and progression rate. *Haematologica.* 1 sept 2014;99(9):1448-55.
102. Donders ART, van der Heijden GJMG, Stijnen T, Moons KGM. Review: A gentle introduction to imputation of missing values. *J Clin Epidemiol.* oct 2006;59(10):1087-91.

103. Langabeer SE. Serum ferritin as a biomarker of polycythemia vera? *EJIFCC*. 30 avr 2018;29(1):94-5.
104. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 1 avr 2005;23(10):2224-32.
105. De Stefano V, Fiorini A, Rossi E, Za T, Farina G, Chiusolo P, et al. Incidence of the JAK2 V617F mutation among patients with splanchnic or cerebral venous thrombosis and without overt chronic myeloproliferative disorders. *J Thromb Haemost JTH*. avr 2007;5(4):708-14.
106. Sidon P, El Housni H, Dessars B, Heimann P. The JAK2 V617F mutation is detectable at very low level in peripheral blood of healthy donors. *Leukemia*. sept 2006;20(9):1622-1622.
107. Limvorapitak W, Parker J, Hughesman C, McNeil K, Foltz L, Karsan A. No Differences in Outcomes Between JAK2 V617F-Positive Patients with Variant Allele Fraction < 2% Versus 2-10%: A 6-Year Province-wide Retrospective Analysis. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. sept 2020;20(9):e569-78.
108. 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*. 8 janv 2004;350(2):114-24.
109. Dingli D, Tefferi A. Hydroxyurea: The drug of choice for polycythemia vera and essential thrombocythemia. *Curr Hematol Malig Rep*. juin 2006;1(2):69-74.
110. Tremblay D, Mascarenhas J. Novel Therapies in Polycythemia Vera. *Curr Hematol Malig Rep*. avr 2020;15(2):133-40.
111. Rosner F, Rubin H, Parise F. Studies on the absorption, distribution, and excretion of hydroxyurea (NSC-32065). *Cancer Chemother Rep*. avr 1971;55(2):167-73.
112. Salmon-Ehr V, Grosieux C, Potron G, Kalis B. Multiple actinic keratosis and skin tumors secondary to hydroxyurea treatment. *Dermatol Basel Switz*. 1998;196(2):274.
113. De Benedittis M, Petrucci M, Giardina C, Lo Muzio L, Favia G, Serpico R. Oral squamous cell carcinoma during long-term treatment with hydroxyurea. *Clin Exp Dermatol*. nov 2004;29(6):605-7.
114. Björkholm M, Hultcrantz M, Derolf ÅR. Leukemic transformation in myeloproliferative neoplasms: therapy-related or unrelated? *Best Pract Res Clin Haematol*. juin 2014;27(2):141-53.
115. Alvarez-Larrán A, Pereira A, Cervantes F, Arellano-Rodrigo E, Hernández-Boluda J-C, Ferrer-Marín F, et al. Assessment and prognostic value of the European LeukemiaNet criteria for clinicohematologic response, resistance, and intolerance to hydroxyurea in polycythemia vera. *Blood*. 9 févr 2012;119(6):1363-9.
116. Barosi G, Birgegard G, Finazzi G, Griesshammer M, Harrison C, Hasselbalch H, et al. A unified definition of clinical resistance and intolerance to hydroxycarbamide in polycythaemia vera and primary myelofibrosis: results of a European LeukemiaNet (ELN) consensus process. *Br J Haematol*. mars 2010;148(6):961-3.
117. Reilly JT, Vellenga E, De Wolff JT. Interferon treatment in polycythaemia vera. *Leuk Lymphoma*. sept 1996;22 Suppl 1:143-8.
118. Tremblay D, Kosiorek HE, Dueck AC, Hoffman R. Evaluation of Therapeutic Strategies to Reduce the Number of Thrombotic Events in Patients With Polycythemia Vera and Essential Thrombocythemia. *Front Oncol*. 16 févr 2021;10:636675.
119. 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 Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 nov 2009;27(32):5418-24.
120. Kiladjian J-J, Cassinat B, Chevret S, Turlure P, Cambier N, Roussel M, et al. Pegylated interferon-alfa-2a induces complete hematologic and molecular responses with low toxicity in polycythemia vera. *Blood*. 15 oct 2008;112(8):3065-72.
121. Gisslinger H, Zagrijtschuk O, Buxhofer-Ausch V, Thaler J, Schloegl E, Gastl GA, et al. Ropoginterferon alfa-2b, a novel IFN $\alpha$ -2b, induces high response rates with low toxicity in patients with polycythemia vera. *Blood*. 8 oct 2015;126(15):1762-9.
122. Daltro De Oliveira R. Interferon-Alpha (IFN) Therapy Discontinuation Is Feasible in Myeloproliferative Neoplasm (MPN) Patients with Complete Hematological Remission. In ASH; 2020 [cité 14 mai 2021]. Disponible sur: <https://ash.confex.com/ash/2020/webprogram/Paper141223.html>
123. Mullally A, Bruedigam C, Poveromo L, Heidel FH, Purdon A, Vu T, et al. Depletion of Jak2V617F myeloproliferative neoplasm-propagating stem cells by interferon- $\alpha$  in a murine model of polycythemia vera. *Blood*. 2 mai 2013;121(18):3692-702.
124. Vannucchi AM, Kiladjian JJ, Griesshammer M, Masszi T, Durrant S, Passamonti F, et al. Ruxolitinib versus standard therapy for the treatment of polycythemia vera. *N Engl J Med*. 29 janv 2015;372(5):426-35.
125. Passamonti F, Lazzarino M. Treatment of polycythemia vera and essential thrombocythemia: the role of pipobroman. *Leuk Lymphoma*. sept 2003;44(9):1483-8.
126. Kiladjian J-J, Chevret S, Dosquet C, Chomienne C, Rain J-D. Treatment of polycythemia vera with hydroxyurea and pipobroman: final results of a randomized trial initiated in 1980. *J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol*. 10 oct 2011;29(29):3907-13.
127. 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*. 1 avr 2005;105(7):2664-70.
128. Barbui T, Tefferi A, Vannucchi AM, Passamonti F, Silver RT, Hoffman R, et al. Philadelphia chromosome-negative classical myeloproliferative neoplasms: revised management recommendations from European LeukemiaNet. *Leukemia*. mai 2018;32(5):1057-69.

AUTEUR : Nom : **HIEULLE**

Prénom : **Julia**

Date de soutenance : **16 juin 2021**

Titre de la thèse : **Bilan de polyglobulie : étude rétrospective sur six ans des patients reçus en consultation dans deux services d'hématologie. Corrélation entre les caractéristiques initiales et les diagnostics étiologiques. Évaluation du coût de ces bilans diagnostiques.**

Thèse - Médecine - Lille « Année 2021 »

Cadre de classement : **Médecine**

DES + spécialité : **Hématologie – Maladies du Sang**

Mots-clés : **polyglobulie – Maladie de Vaquez – JAK 2 – fausse polyglobulie – volume globulaire total – érythrocytose idiopathique – polyglobulie secondaire.**

### **Résumé :**

**Contexte :** L'exploration d'une polyglobulie est un motif fréquent de consultation auprès des hématologues. Des algorithmes pour la hiérarchisation des examens utiles pour ces bilans diagnostiques sont proposés, mais ils ne définissent pas les valeurs initiales d'hémoglobine et d'hématocrite justifiant des explorations chez des patients souvent asymptomatiques. Les seuils retenus par l'OMS 2016 pour la polyglobulie de Vaquez (PV) sont volontairement bas pour ne pas omettre de diagnostic. La rentabilité de ces bilans et la répartition des diagnostics établis ne sont pas connues.

**Méthode :** Nous avons recueilli de façon rétrospective les données des patients adressés pour bilan de polyglobulie dans les services d'Hématologie du CHU de Lille et du CH de Roubaix entre le 01/01/15 et le 31/10/20. Nous avons relevé les données cliniques et biologiques initiales, les résultats des explorations réalisées et les diagnostics finaux établis. Nous avons corrélé statistiquement les diagnostics finaux aux données initiales, et évalué le coût des explorations suivant le profil des patients.

**Résultats :** 605 patients ont été inclus dans l'étude. Les diagnostics suivants étaient retenus : 74 PV (12%) ; 112 polyglobulies vraies non Vaquez (18%) correspondant à 51 polyglobulies secondaires (8%), 5 polyglobulies constitutionnelles (1%), 56 érythrocytoses idiopathiques (9%) ; 127 fausses polyglobulies (21%). 276 diagnostics ne pouvaient être classés de façon formelle en l'absence de mesure du volume globulaire total isotopique (VGT), mais le diagnostic de PV était exclu pour ces patients et une orientation vers une polyglobulie secondaire ou une fausse polyglobulie était suspectée dans la moitié des cas. On relevait des valeurs significativement plus basses de l'hémoglobine et de l'hématocrite sur les hémogrammes réalisés en consultation comparativement aux bilans de ville. Les facteurs prédictifs de façon indépendante de polyglobulie vraie étaient des valeurs plus élevées de l'hématocrite, la thrombocytose et une ferritinémie basse. Apparaissaient également significatifs en analyse univariée comme prédictifs de PV : le sexe féminin, un prurit aquagénique, des signes d'hyperviscosité, une hyperleucocytose, une thrombocytose, une EPO sérique abaissée, une ferritinémie abaissée, une splénomégalie. Le coût total moyen des explorations était de 267€ pour aboutir au diagnostic de PV, 600€ pour les polyglobulies secondaires et 480€ pour les fausses polyglobulies.

**Conclusion :** Parmi les patients adressés pour un bilan de polyglobulie, le diagnostic de PV n'était retenu que pour une faible proportion des patients ; le diagnostic était possible quels qu'étaient le taux d'hémoglobine et l'hématocrite. L'augmentation de l'hématocrite, la thrombocytose et la ferritine abaissée sont prédictifs d'une polyglobulie vraie. La réalisation précoce au cours du bilan d'une mesure du VGT paraît utile afin d'éliminer une fausse polyglobulie et limiter le coût des explorations.

### **Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Thierry FACON

**Assesseurs :**

Monsieur le Professeur Bruno QUESNEL,

Monsieur le Professeur François GIRODON,

Monsieur le Docteur Olivier NIBOUREL

**Directeur de thèse :** Monsieur le Docteur Mathieu WÉMEAU