

La polyglobulie

I. Verdon, G. Stalder, P.-Y. Lovey, Institut Central des Hôpitaux, Hôpital du Valais, Sion

Introduction

La polyglobulie se définit par une élévation pathologique du taux d'hématocrite (Ht) et de l'hémoglobine (Hb) au-delà des valeurs normales pour l'âge et le sexe (Ht >47% (soit 0.47 L/L) chez la femme ou >52% (soit 0.52 L/L) chez l'homme; Hb >157 g/L chez la femme ou >177 g/L chez l'homme). On distingue classiquement :

- **La polycythémie vraie (PV)** ou maladie de Vaquez, liée à une anomalie clonale de la cellule souche hématopoïétique. Il s'agit d'une maladie rare qui touche 1.48/100'000 personnes par année. L'âge médian au moment du diagnostic est de 61 ans, mais 10% des patients sont âgés de moins de 40 ans. Les hommes et les femmes sont atteints de manière égale. Dans plus de 99% des cas de PV, une mutation gain de fonction de JAK2 (mutations JAK2 V617F de l'exon 14 dans 97% des cas ou de l'exon 12 dans 3% des cas) est découverte. Bien que la transformation fibrotique et la progression vers une leucémie myéloïde aiguë puissent survenir à long terme, ce sont les événements thromboemboliques artériels et veineux qui constituent le principal facteur de risque de morbidité et de mortalité.
- **Les polyglobulies secondaires**, beaucoup plus fréquentes, souvent réactionnelles, induites par des facteurs extrinsèques (hypoxie chronique, production inappropriée d'EPO, etc.).

Présentation clinique

Les patients sont souvent asymptomatiques et la polyglobulie est découverte fortuitement lors d'un bilan de routine. Certains se présentent avec des symptômes en lien avec des troubles de la microcirculation induits par la concentration élevée de globules rouges dans le sang, tels que céphalées, vertiges, flou visuel, scotomes ou prurit. Une érythromélgie, symptôme vasomoteur caractérisé par de l'érythème, de la chaleur et de la douleur dans les extrémités distales, peut également apparaître. En cas de splénomégalie associée, une pléthore gastrique et/ou satiété précoce peuvent être présentes. Enfin, une complication thromboembolique artérielle ou veineuse peut être révélatrice de la PV.

Toute polyglobulie persistante doit faire rechercher une polycythemia vera par le dosage d'EPO et la recherche des mutations driver de JAK2 dans le sang.

Approche diagnostique

- La formule sanguine complète :
 - ⇒ Avant de procéder aux investigations plus spécialisées, elle est à répéter afin de confirmer l'élévation de l'hémoglobine et de l'hématocrite et d'écartier une polyglobulie relative en lien avec une déshydratation par exemple.
 - ⇒ En cas de PV, la formule sanguine montre rarement une polyglobulie isolée et s'accompagne généralement d'une leucocytose et/ou thrombocytose.
- Investigation des causes secondaires :
 - ⇒ Recherche d'une hypoxémie chronique : tabagisme actif, BPCO, syndrome d'hypoventilation-obésité avec ou sans SAOS, résidence en haute altitude. Une évaluation pneumologique (gazométrie artérielle, fonctions pulmonaires, polysomnographie voire CT thorax) peut être nécessaire.
 - ⇒ Médicamenteuses : apports exogène d'EPO, testostérone ou autre anabolisant, inhibiteurs SGLT-2.
 - ⇒ Production ectopique d'EPO (carcinome rénal, carcinome hépatocellulaire, hémangioblastome cérébelleux, léiomyomes utérins). A rechercher par des imageries dédiées.

- Dosage du taux d'EPO sérique :

- ⇒ Un taux bas ou indosable est fortement évocateur d'une PV.
- ⇒ Un taux élevé oriente vers une polyglobulie secondaire, notamment en cas d'hypoxie tissulaire ou de sécrétion ectopique d'EPO par une tumeur.

- Recherche de la mutation JAK2 V617F ou de l'exon 12

- ⇒ L'identification de cette mutation confirme le diagnostic, mais permet également d'estimer le risque thrombotique et de guider le traitement.

Les critères diagnostic de PV selon l'OMS 2022 sont résumés dans la table 1. A noter qu'en cas d'érythrocytose marquée (Hb >185 g/L chez l'homme ou >165 g/L chez la femme et hématocrite >55.5% chez l'homme ou >48% chez la femme), il n'est pas indispensable de procéder à une ponction-biopsie de moelle osseuse.

Critères majeurs	
1.	Hémoglobine >165 g/L chez les hommes ou >160 g/L chez les femmes, ou hématocrite >49 % chez les hommes ou >48 % chez les femmes, ou masse des globules rouges >25 % au-dessus de la valeur normale moyenne prédite
2.	Biopsie de moelle osseuse montrant une hypercellularité ajustée à l'âge avec une prolifération trilineaire (panmyélose), incluant une érythropoïèse et une granulopoïèse marquées, ainsi qu'une augmentation de mégacaryocytes pléomorphes matures sans signe d'atypie
3.	Présence de la mutation JAK2 V617F ou de l'exon 12
Critère mineur	
1.	Taux sérique d'érythropoïétine inférieur à la normale
<i>Diagnostic retenu si présence de 3 critères majeurs ou des 2 premiers critères majeurs et du critère mineur</i>	

Table 1: Critères de l'OMS 2022 pour le diagnostic de polycythemia vera (maladie de Vaquez)

Prise en charge

Le traitement de la PV repose principalement sur la prévention de l'événement thromboembolique veineux et artériel. Un contrôle strict des facteurs de risques cardiovasculaires est primordial. Un traitement par aspirine à faible dose (100 mg /jour) et des saignées thérapeutiques itératives afin de maintenir une Ht <45% sont à prescrire pour tous les patients. En cas de haut risque (âge >60 ans ou antécédents de thromboses) ou d'intolérance aux saignées, une cytoréduction par hydroxyurée ou interféron-alpha est à introduire.

Pour les polyglobulies secondaires, il convient d'effectuer une correction de la cause sous-jacente. Un traitement par saignée en cas d'Ht >55% et de symptômes d'hyperviscosité est également possible.

Littérature

- [1] Tefferi A., Barbui T. (2023). Polycythemia vera: 2024 update on diagnosis, risk-stratification, and management. American Journal of Hematology;98(9),1465-1487. <https://doi.org/10.1002/ajh.27002>

Personnes de contact

Dre Isaline Verdon isaline.verdon@hopitalrivierachablais.ch
Dr Grégoire Stalder gregoire.stalder@hopitalvs.ch

L'objectif du traitement de la polycythemia vera est la prévention des complications thromboemboliques veineuses et artérielles.