

# Les polyglobulies en 10 questions\*

Khalid Serraj

CHU Mohammed VI Oujda, Service de médecine interne, Hématologie clinique, 60049 Oujda, Maroc  
<serrajkhalid@yahoo.fr>

**Résumé.** La prise en charge de la polyglobulie obéit à un certain nombre d'étapes qu'il convient de regarder de manière pratique et méthodique. Après avoir éliminé une fausse polyglobulie, le premier réflexe est de vérifier la présence d'une condition évidente pouvant correspondre à une polyglobulie secondaire. Par la suite, la recherche de la mutation *JAK2*<sup>V617F</sup> est nécessaire et permet de faire retenir le diagnostic de maladie de Vaquez. La place de la biopsie ostéo-médullaire est de plus en plus importante notamment quand les mutations *JAK2*<sup>V617F</sup> et *JAK2*<sup>exon12</sup> sont absentes. Le traitement est basé sur l'aspirine systématique et la cytoréduction visant un taux d'hématocrite strictement inférieur à 45 %. Par ordre de priorité, seront utilisés successivement les saignées, l'hydroxyurée, le ruxolitinib mais aussi l'interféron notamment chez la femme enceinte.

**Mots clés :** polyglobulie secondaire, Vaquez, *JAK2*, moelle, aspirine, cytoréduction

### Abstract

#### Polycythemia in 10 questions

The management of polycythemia follows a number of steps that should be considered in a practical and methodical approach. After confirmation elimination of false polycythemia, the first reflex is to check the presence of an obvious condition that may correspond to secondary polycythemia. Subsequently, the search for *JAK2*<sup>V617F</sup> mutation is necessary and allows to retain quickly the diagnosis of Vaquez disease. The place of the bone marrow biopsy is more and more important especially when the mutations *JAK2*<sup>V617F</sup> and *JAK2*<sup>exon12</sup> are absent. The treatment is based on systematic aspirin and cyto-reduction with the aim of a hematocrit level less than 45%. In order of priority, will be used successively phlebotomy, hydroxyurea, ruxolitinib but also interferon, especially in pregnant women.

**Key words:** secondary polycythemia, Vaquez, *JAK2*, bone marrow, aspirin, cyto-reduction

Madame LK est une patiente âgée de 40 ans, sans antécédents pathologiques particuliers qui s'est présentée à la consultation dans un tableau de vertiges, céphalées et troubles neurosensoriels avec à la numération formule sanguine objective une hémoglobine à 20 g/dl, un hématocrite à 61 % et des hématies à 7 500 000/mm<sup>3</sup>.

#### Tirés à part :

K. Serraj

\* Cet article, actualisé en 2018, est déjà paru dans *Médecine Thérapeutique*. Serraj K. Les polyglobulies en 10 questions. *mt* 2016 ; 22 : 188-93. doi : 10.1684/met.2016.0570.

## Question 1

Devant ce tableau clinique et paraclinique, quels sont les éléments les plus pertinents à réaliser chez la patiente ?

1. Rechercher une déshydratation
2. Examiner l'hypocondre gauche
3. Inspecter le teint de la peau
4. Faire l'ionogramme sanguin
5. Vérifier les autres lignées à la numération sanguine

## Réponses

Toutes les réponses sont justes.

## Commentaires

Toute polyglobulie à l'hémogramme doit faire rechercher d'abord une fausse polyglobulie dont la cause principale est l'hémoconcentration qui peut être décelée cliniquement et sur les données de l'ionogramme sanguin. La mesure de la masse globulaire totale est la méthode de référence pour affirmer une polyglobulie vraie. Toutefois, on estime qu'un hémocrite qui dépasse 60 % est en lien quasi-certain avec une polyglobulie vraie. Le teint de la peau, dans ce contexte, a aussi une grande valeur diagnostique à la recherche d'une érythrose faciale ou d'une cyanose des extrémités. Cette dernière serait alors en faveur d'un état d'hypoxie avec éventuelle polyglobulie secondaire. Enfin, l'analyse des autres lignées plaquettaire et blanche est d'une importance capitale puisqu'une polyglobulie de Vaquez se manifeste par une splénomégalie et d'autres hypercytoses dans 40 % à 50 % des cas, à la différence des polyglobulies secondaires.

## Question 2

La patiente ne présente pas de splénomégalie mais présente en revanche une hyperplaquettose à 500 000/mm<sup>3</sup> et une leucocytose à 11 000/mm<sup>3</sup>. Il n'y a pas de signes de déshydratation et l'examen cardiorespiratoire est normal. Il s'agit donc vraisemblablement d'une polyglobulie vraie. Quel est le ou les examens de première intention devant cette polyglobulie ?

1. La gazométrie artérielle
2. Le dosage de l'érythropoïétine sérique endogène
3. La biopsie ostéoméduleuse
4. La recherche de la mutation *JAK2*<sup>V617F</sup>
5. L'échographie abdominale

## Réponses

Il s'agit des réponses 2 et 4.

## Commentaires

La présence de la mutation *JAK2*<sup>V617F</sup> est un critère diagnostique majeur de la polyglobulie de Vaquez. Une polyglobulie vraie, une mutation *JAK2*<sup>V617F</sup> positive et une érythropoïétine (EPO) endogène sérique basse sont maintenant suffisants pour retenir avec certitude le diagnostic (*annexe 1*).

## Question 3

La mutation *JAK2*<sup>V617F</sup> est négative et l'EPO endogène est limite, ne permettant pas de retenir une maladie de

Vaquez. Quels sont les examens à réaliser en deuxième intention ?

1. La biopsie de moelle osseuse
2. La recherche de la mutation *JAK2*<sup>exon12</sup>
3. La mutation MPL
4. La mutation de la calréticuline
5. La culture médullaire

## Réponses

Il s'agit des réponses 1, 2 et 5.

## Commentaires

La mutation *JAK2*<sup>exon12</sup> a la même signification diagnostique que la mutation *JAK2* classique. Elle est présente dans quelques cas de polyglobulie de Vaquez beaucoup plus rarement dans les autres syndromes myéloprolifératifs. À noter que les critères diagnostiques de l'OMS 2008 ont été révisés en 2016, avec comme principales modifications la place occupée désormais par la biopsie ostéoméduleuse en tant que critère majeur tout autant que l'érythrocytose absolue, la revue à la baisse du seuil retenu d'hémoglobine qui passe de 18,5 g/dl à 16,5 g/dl chez l'homme et de 18 g/dl à 16 g/dl chez la femme, et la suppression comme critère mineur de la pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes (*annexe 1*).

## Question 4

Une polyglobulie de Vaquez a été finalement retenue sur la présence d'une mutation *JAK2*<sup>exon12</sup> et un aspect très évocateur à la biopsie ostéoméduleuse. À supposer qu'il n'y ait pas de critères suffisants, quels seraient les examens les plus contributifs à réaliser pour préciser le diagnostic ?

1. La gazométrie artérielle
2. L'échographie abdominale
3. L'échographie abdominale avec doppler des artères rénales
4. La cortisolumie de 24 heures

## Réponses

Il s'agit des réponses 1, 3 et 4.

## Commentaires

Il est plus intéressant de réaliser un écho-doppler qu'une échographie seule car les sténoses des artères rénales sont parmi les causes d'une polyglobulie secondaire. Le

syndrome de Cushing et le phéochromocytome sont également des conditions potentiellement pourvoyeuses de polyglobulie.

### Question 5

Le but principal du traitement chez notre patient qui a une polyglobulie de Vaquez est :

1. D'éviter la transformation aiguë
2. D'éviter la myélofibrose
3. De réduire le risque thrombotique
4. De guérir la maladie

### Réponses

Il s'agit de la réponse 3.

### Commentaires

La maladie de Vaquez, au même titre que tous les autres syndromes myéloprolifératifs, est une maladie incurable en dehors de l'allogreffe qui n'est pas indiquée dans une polyglobulie débutante. Il n'y a pas de traitement à ce jour qui permette de réduire le risque d'acutisation ou de myélofibrose. En revanche, la thrombose, qui représente la principale complication et la principale cause de mortalité dans une polyglobulie, constitue la cible principale pour ne pas dire unique du traitement.

### Question 6

Afin de réduire le risque de thrombose chez notre patient, il faut :

1. Proposer une cytoréduction systématique
2. Proposer une cytoréduction chez les patients à haut risque
3. Donner l'aspirine systématiquement
4. Donner l'aspirine chez les patients à haut risque
5. Donner une anticoagulation préventive systématique

### Réponses

Il s'agit des réponses 1 et 3.

### Commentaires

Le traitement est systématique dans une polyglobulie mais il n'est pas basé sur l'anticoagulation en prévention primaire de thrombose. L'intérêt de l'aspirine systématique est démontré avec une réduction du risque vasculaire de plus de 60 %, de même que la cytoréduction, dont l'objectif doit

être d'abord un hémato-crite strictement inférieur à 45 % (*annexe 1*).

### Question 7

Quelle est la cytoréduction valable à proposer en première intention chez notre patient ?

1. La saignée
2. Le pipobroman
3. L'interféron
4. L'anagrélide
5. L'hydroxyurée

### Réponses

Il s'agit des réponses 3 et 5.

### Commentaires

La saignée peut être valable en phase aiguë, mais pas en phase chronique, car il faudra chez notre patient agir sur les trois lignées et pas seulement sur la lignée rouge. L'hydroxyurée et le pipobroman ont longtemps été les deux molécules de choix dans la polyglobulie jusqu'à 2011, date à laquelle une étude comparant les deux molécules a été publiée et qui a montré un profil plus efficace et plus sécurisé de l'hydroxyurée avec un risque accru de transformation avec le pipobroman, jugé inacceptable. Le pipobroman est donc actuellement abandonné. Quant à l'interféron, il est efficace tant sur le plan clinique, qu'hématologique et moléculaire, et constitue une bonne alternative notamment chez la femme enceinte. Enfin, l'anagrélide est une molécule indiquée plutôt dans la thrombocytémie essentielle que dans la polyglobulie.

### Question 8

Notre patient a présenté une discrète amélioration cyto-logique mais avec beaucoup d'effets secondaires de l'hydroxyurée ne permettant pas de poursuivre le traitement. Quelle serait l'alternative à proposer en dehors de l'interféron ?

1. Le ruxolitinib
2. Le bortézomib
3. Le busulfan
4. Le phosphore 32

### Réponses

Il s'agit des réponses 1 et 3 avec une priorité pour le ruxolitinib qui a l'autorisation de mise sur le marché

(AMM) en deuxième ligne après échec des traitements classiques.

### Commentaires

Le busulfan continue aussi à être utilisé par certaines équipes en dernier recours. Le phosphore 32, consacré exclusivement au sujet très âgé, est quant à lui de moins en moins utilisé.

### Question 9

En cas de grossesse, quel est le traitement cytoréducteur pouvant être utilisé chez notre patiente ?

1. L'hydroxyurée
2. Le ruxolitinib
3. L'interféron
4. Le busulfan

### Réponses

Il s'agit de la réponse 3.

### Commentaires

L'hydroxyurée est théoriquement contre-indiquée chez la femme enceinte, de même que le ruxolitinib, pour lequel on manque de recul.

### Question 10

Quels sont les principaux effets secondaires du ruxolitinib ?

### Réponses

Des cytopénies intéressant les trois lignées surviennent fréquemment au cours du traitement par ruxolitinib. Globalement, on juge le pourcentage d'arrêt du ruxolitinib à environ 50 % à trois ans. L'anémie profonde est la plus fréquente (40 %) suivie par la thrombopénie (10 %) et la neutropénie (7 %). ■

**Liens d'intérêts :** l'auteur déclare ne pas avoir de lien d'intérêt.

### Pour en savoir plus

1. Ugo V, Lanotto JC. Les syndromes myéloprolifératifs : diagnostic, classification, marqueurs moléculaires, pronostic, complications et indications thérapeutiques. *Médecine Thérapeutique* 2012 ; 18 : 108-24.
2. Bittencourt RI, Vassallo J, Lopes Ferrari Chauffaille M, *et al.* Philadelphia-negative chronic myeloproliferative neoplasms. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2012 ; 34 : 140-9.
3. Agarwal MB, Malhotra H, Chakrabarti P, *et al.* Myeloproliferative neoplasms working group consensus recommendations for diagnosis and management of primary myelofibrosis, polycythemia vera, and essential thrombocythemia. *Ind J Med Paediatr Oncol* 2015 ; 36 : 13-6.
4. Barbui T, Thiele J, Gisslinger H, *et al.* The 2016 WHO classification and diagnostic criteria for myeloproliferative neoplasms: document summary and in-depth discussion. *Blood Cancer J* 2018 ; 8 : 15.

## Annexe 1. Les polyglobulies en tableaux et schémas.

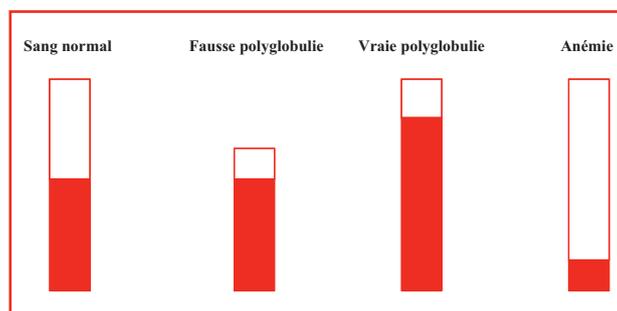


Figure 1. Vue schématique expliquant les différentes situations de la lignée rouge.

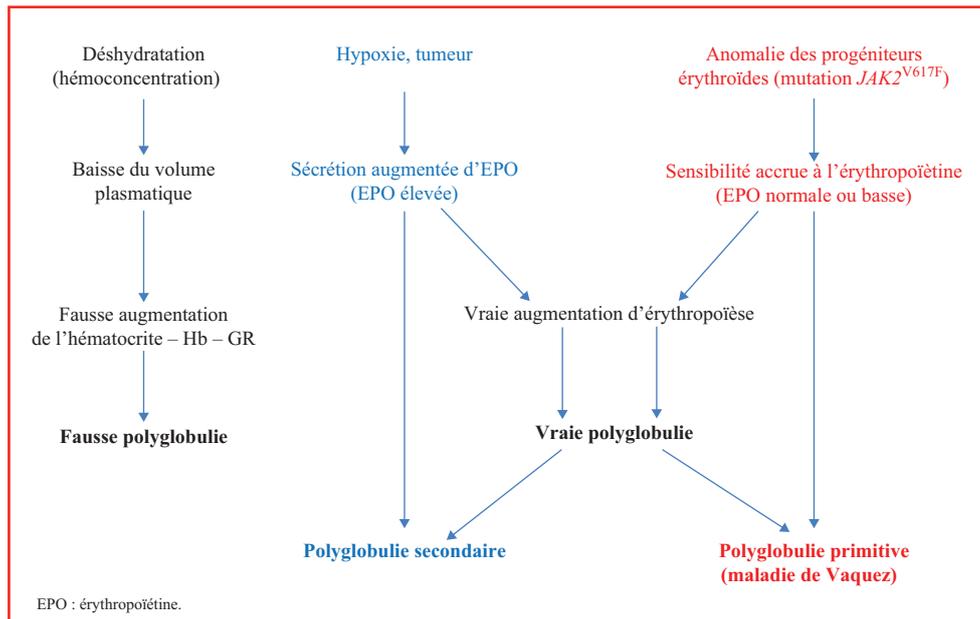


Figure 2. Physiopathologie des polyglobulies.

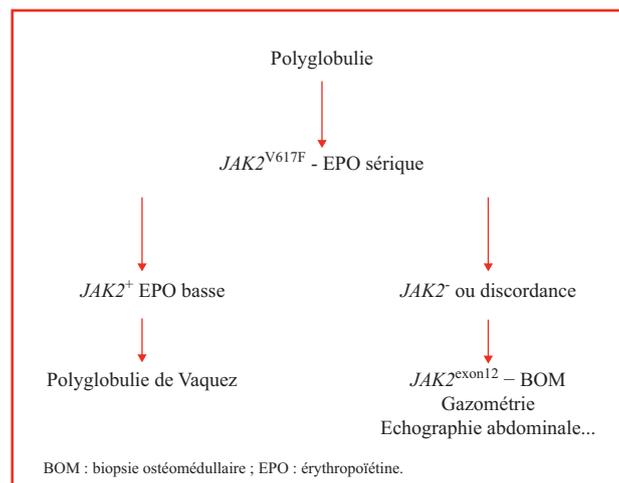


Figure 3. Arbre décisionnel diagnostique devant une polyglobulie.

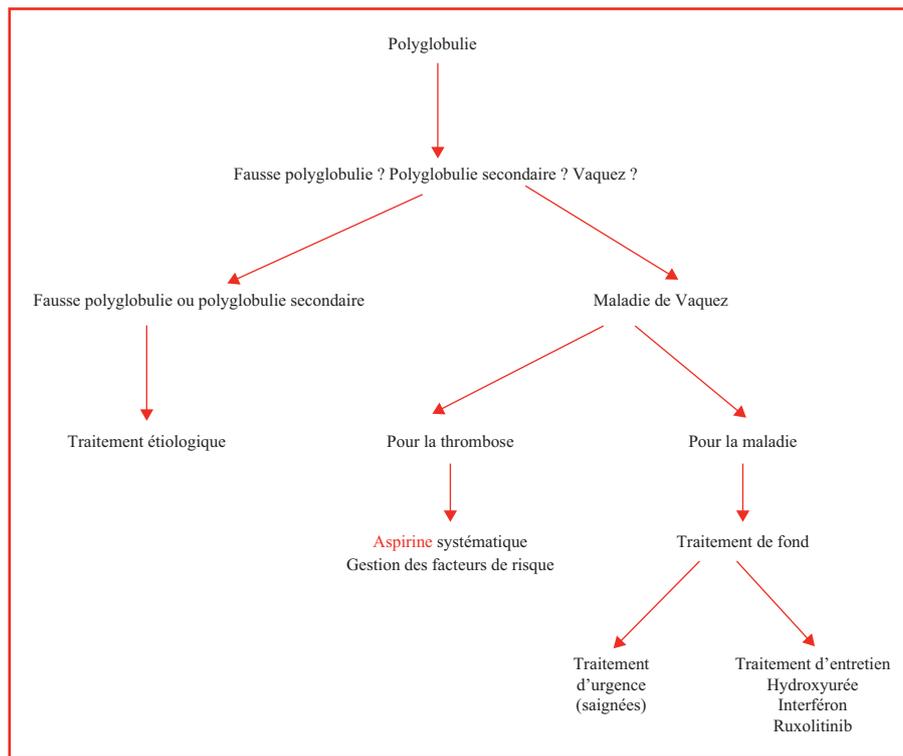


Figure 4. Arbre décisionnel thérapeutique devant une polyglobulie.

### Tableau 1. Étiologies des polyglobulies secondaires.

#### Hypoxie tissulaire

Séjours prolongés en altitude, tabagisme, exposition au CO, maladies pulmonaires, cardiopathies congénitales, hémoglobines anormales hyperaffines

#### Tumeur sécrétrice d'EPO

Rein, foie, hémangioblastome cérébelleux, fibrome utérin

#### Souffrance rénale

Sténose de l'artère rénale, polykystose rénale, hydronéphrose

#### Polyglobulie endocrinienne

Syndrome de Cushing, phéochromocytome

**Tableau 2. Critères diagnostiques de la polyglobulie de Vaquez.**

**Critères majeurs**

Hémoglobine > 165 g/l chez l'homme, > 160 g/l chez la femme

Ou Hématocrite > 49 % chez l'homme, > 48 % chez la femme

Ou Volume globulaire total VGT > 25 %

BOM : Hypercellularité des trois lignées myéloïdes, prolifération de mégacaryocytes polymorphes et matures

Érythrocytose absolue : Hb > 185 g/l (Hte > 55,5 %) chez l'homme, Hb > 165 g/l (Hte > 49,5 %) chez la femme

*JAK2*<sup>V617F</sup> / exon12

**Critère mineur**

EPO sérique normale ou basse

**Diagnostic retenu si trois critères majeurs ou deux majeurs et un mineur**

Source : OMS, 2016. BOM : biopsie ostéomédullaire.

**Tableau 3. Principales complications de la maladie de Vaquez.**

**Thrombose**

Liée à l'hyperviscosité et aux hypercytoses

Artérielle et veineuse

1<sup>re</sup> cause de décès dans la maladie de Vaquez

**Fibrose médullaire**

Réduction de la polyglobulie puis anémie

Forte augmentation de la taille de la rate

**Leucémie aiguë**

Moins de 10 % des cas

Pronostic sombre

Signes évocateurs :

- Aggravation d'une splénomégalie
- Altération de l'état général
- Cytoses rebelles au traitement
- Cytopénies