

Les polyglobulies

→ **Augmentation de la masse érythrocytaire circulante** (ou volume globulaire total VGT).

1 Clinique

- **Erythrose + gonflement :**
 - Face
 - Conjonctive
 - Extrémités
- **Syndrome d'hyperviscosité :**
 - Céphalées, vertiges, confusion
 - Acouphènes
 - Scotomes, diplopie
 - Dyspnée, prurit généralisé
- **Splénomégalie** (dans 70 % des cas de PG primitive)
- **Autres :**
 - Symptômes hémorragiques, thrombotiques, ou ischémiques (Angor, AVC)
 - Dyspnée
 - Prurit généralisé, exacerbé par l'eau chaude

2 Diagnostic positif d'une polyglobulie

- **Diagnostic de suspicion :**
 - **Hb élevée** (H: > 170 g/L F: > 160 g/L)
 - **Ht élevé** (H: > 50% F: > 45%)
- **Diagnostic positif :**
 - Augmentation de la **volémie érythrocytaire**
 - Mesure du VGT par marquage des GR du patient au Cr^{51*} (rapport : radioactivité totale / radioactivité de 1 ml)
 - Homme: **VGT > 36 ml d'érythrocytes / Kg**
 - Femme: **VGT > 32 ml d'érythrocytes / Kg**
 - **En fait: VGT > à 120% de la valeur théorique normale pour le sexe, le poids et la taille.**
- **Fausse polyglobulies (/VGT)**
 - **Par hémococoncentration** (déshydratation, grands brûlés, diurétiques ...) où l'on a VP diminué et Ht augmenté.
 - **Par microcytose :** β thalassémie mineure.
 - **Polyglobulie apparente** : HTA, fumeurs, alcool

3 Physiopathologie

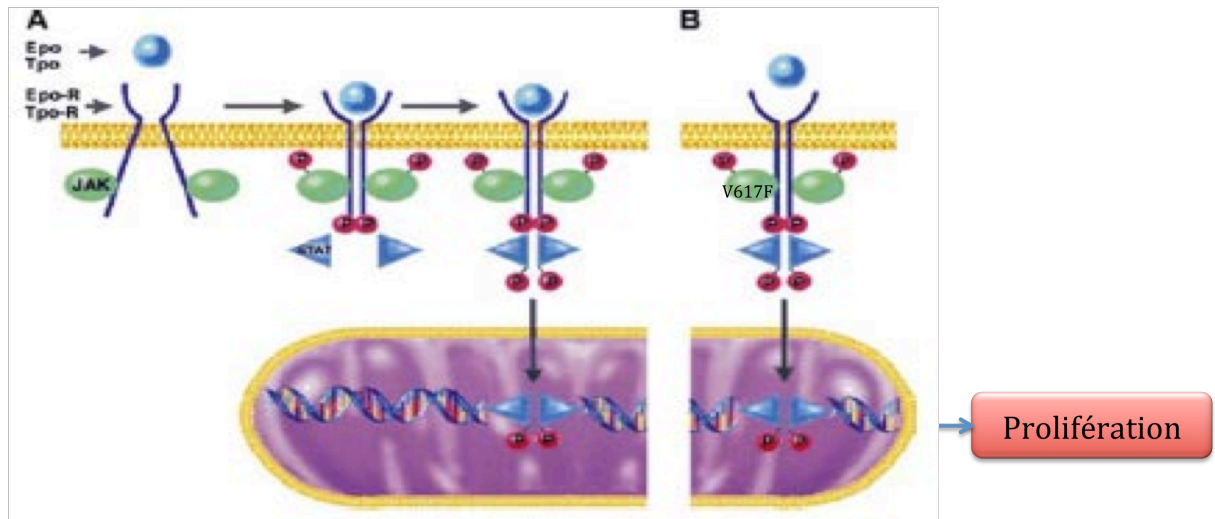
- **2 grands mécanismes :**
 - **Polyglobulie centrale à EPO normal (ou diminué) :**
 - Benigne = Erythrocytose bénigne
 - SMP chronique = Maladie de Vaquez
 - **Polyglobulie périphérique à EPO augmenté :**
 - Augmentation approprié (hypoxie périphérique)
 - Augmentation non approprié (pas d'hypoxie)

4 Classification

4.1 Polyglobulie primitive centrale : Epo normale ou diminuée : Maladie de Vaquez

4.1.1 Définition / physiopathologie

- Syndrome myéloprolifératif dont les précurseurs médullaires sont anormalement sensibles à l'Epo à cause de la mutation V617F sur la « **Janus kinase 2** » ou **JAK2** (tyrosine kinase), qui entraîne une hypersensibilité à certains facteurs de croissance dont fait partie l'érythropoïétine (EPO).



➤ **Conséquences :**

- In vivo : Prolifération des progéniteurs érythroïdes même sans liaison EPO/Rc EPO
- In vitro : Culture des progéniteur érythroïdes *en absence* d'Epo avec formation de colonies érythroïdes BFU-E et CFU-E spontanées.

4.1.2 Epidémiologie :

- Age moyen du diagnostic : 60 ans (rare avant 30 ans)
- Plutôt chez les hommes (H/F = 1,3) et chez les juifs
- Peu fréquent : 7 à 26 nouveaux cas /million/an

4.1.3 Critères de diagnostic de la maladie de Vaquez :

➤ **Hématologie :**

- Paramètres biologiques d'une PG (Hb, Ht, VGT)
- Hyperleucocytose modérée à PNN (possible discrète myélémie)
- Thrombocytose modérée / splénomégalie
- **Volume globulaire total augmenté et GR>6T/l**

➤ **Exploration de la moelle osseuse :**

- BOM:
 - aspect de Syndrome Myélo Prolifératif avec :
 - Disparition des logettes adipeuses;
 - Hyperplasie des 3 lignées
 - MGCC groupés en amas
 - Recherche d'une fibrose débutante associée

- Pousses spontanées des progéniteurs érythroïdes in vitro, en absence d'EPO (sur sang ou MO)
- Recherche du transcrit BCR/abl et du chr de philadelphie négative (/DD de LMC)
- Exploration gène JAK2/PCR → Mutation **JAK2 V617F** La plus fréquente: + dans 95 % des cas
- La mutation JAK2 va phosphoryler constamment les cellules souches qui vont produire constamment des GR.

- **Biochimie :**
 - **Signes d'hypercatabolisme :**
 - majoration acide urique
 - LDH totales,
 - vitamine B12
 - Souvent hyposidérémie de consommation
 - Saturation en **oxygène > 92%**

Critères de diagnostic ++ OMS 2007

	Critères majeurs	Critères mineurs
1	Hb > 18,5 g/dL chez l'homme Hb > 16,5 chez le femme ou VGT > 25%	Hypercellularité sur 3 lignées à la BOM
2	Mutation JAK2	EPO sérique < à la normale
3		Pousse spontanée des progéniteurs érythroïdes in vitro

PG primitive si :

- 2 majeurs + 1 mineur
- 1 majeur + 2 mineur

4.1.4 Complications et évolution

➔ **58% de survie à 10 ans**

- **Métaplasie myéloïdes :**
 - Développement de cellules souches hors de la moelle → Rate, foie
- **Thromboses :**
 - Artérielles, veineuses
 - AVC, IdM, phlébite profonde, EP, priapisme
- **Poussées d'hyperviscosité sanguine :**
 - Syndrome d'emboîtement micro-vasculaire
- **Complications hémorragiques :**
 - Thrombocytopathie acquise + hyperviscosité
 - Epistaxis, gingivorragies...
- **Complications de l'hypercatabolisme**
 - Lithiase urinaire, goutte Ilr
- **Complications hématologiques médullaires**
 - Myélofibrose (majoration de la splénomégalie, anémie, erythromyélemie)
 - Transformation en **leucémie aiguë secondaire** (2%) (favorisé par chimio ou SMD)

4.1.5 Traitement

Pour toute **polyglobulie menaçante** : **saignée massive** avec compensation par un **soluté de remplissage** : 300 ml 3 fois par semaine, ou 300 à 500 ml par jours.
De plus, la diminution du fer entrainera une baisse de l'érythropoïèse.

- Traitement de crise, si thrombose ou hyperviscosité +++
 - Saignée massive (pour diminuer la masse érythrocytaire) + soluté de remplissage
 - Erythaphèrese
- Traitement de fond :
 - Prévention de la thrombose :
 - Aspirine faible dose, 100 mg/j (diminue le risque de 60%).
 - Prévention des complications de l'hyperuricémie :
 - Allopurinol
 - Alcalinisation des urines (VICHY...)
 - Contrôle de l'érythropoïèse :
 - Saignée chroniques
 - Hyposidérémie → Inhibition de l'érythropoïèse
 - Mais favorise la fibrose et la thrombocytose
 - Phosphore 32 radioactif
 - Action tardive (6-8 semaines) mais prolongée (> 1 an)
 - Mais risque leucémogène multiplié par 2
 - Réservé aux patients âgés > 70 ans ou échec des traitements conventionnels
 - Cytostatiques :
 - **Pipobroman (Vercyte ®)** cp 25 mg (Alkylant)
 - **Action surtout sur la lignée rouge**, faible toxicité
 - 1 mg/Kg/j en attaque puis adaptation (~1 cp/j) pour traitement d'entretien
 - **Hydroxyurée (Hydréea ®)** gélules 500 mg (Antimétabolite) : induit une macrocytose érythrocytaire
 - **Action sur les 3 lignées** → Dose d'attaque 15 à 20 mg/Kg/j, entretien 10 à 20 mg/Kg/j.
 - **Busulfan (Misulban ®)** cp 2 mg (Alkylant)
 - Nécessite de faibles doses *discontinues* car risque leucémogène des alkylants et effets retardés toxiques; réservé au cas délicats.
 - Ttt futur ?
 - Inhibiteurs de jak2
 - IFN

Schéma de prise en charge des patients :

Patient	traitement
<40 ans ou grossesse	Saignées ou IFN α
40-65 ans	Cytostatiques
>70 ans ou échec de traitement	Pohosphore 32

4.2 Polyglobulies secondaires périphériques : Epo augmentée

4.2.1 Sécrétion appropriée d'Epo

Avec hypoxie sanguine Sat O₂ < 92% :

- Séjour en altitude, maladies anoxiantes (IRC, cardiopathies, obésité tabagisme)

Sans hypoxie sanguine Sat O₂ > 92% :

- Anomalie de l'Hb vis à vis du transport ou de la libération de O₂ : méthémoglobine, déficit en 2-3 DPG, intoxication au CO

4.2.2 Sécrétion inappropriée d'Epo

- Tumeurs rénale maligne, hépatomes, Cushing
- Pathologie rénale non maligne :hydronéphrose, kyste, adénome
- Hémangiomes cérébelleux

POLYGLOBULIE

