

La Polyglobulie Vraie

I- Définition :

La polyglobulie de Vaquez (PV) est un syndrome myéloprolifératif (SMP) acquis «*qui contient aussi la thrombocytose essentielle, la myélofibrose et la leucémie myéloïde chronique* ». Caractérisé par une élévation de la masse absolue des globules rouges due à une production non contrôlée, souvent associée à une hyperproduction de leucocytes et des plaquettes.

II- Physiopathologie :

Cette maladie est le résultat de mutations génétiques survenant dans une cellule hématopoïétique immature, qui est capable de produire divers éléments de la lignée myéloïde.

- Les mutations survenant dans cette cellule confèrent un avantage de survie au clone muté, ce qui résultera en une accumulation anormalement haute d'éléments cellulaires matures dans le sang.
- **Mutation de la protéine Jak-2:** clairement impliquée dans la pathogenèse.

Jak-2 est une protéine qui s'associe au récepteur de l'érythropoïétine et qui, en temps normal, transmet son signal seulement lorsque le récepteur est lié à l'érythropoïétine. Lorsqu'elle est mutée, cette protéine transmet un signal activateur, qu'il y ait ou non liaison de l'érythropoïétine au récepteur.

- Cela crée un signal prolifératif intense qui n'est plus inhibé par la baisse des niveaux sériques d'érythropoïétine. La mutation de la protéine Jak-2 est présente chez plus de 90 % des patients atteints de polyglobulie vraie.

- **Incidence** : 3-5 nouveaux cas par an pour 100 000 habitants.
- Souvent après 50 ans (médiane vers 60 ans) et plus fréquente chez l'homme.

III. Circonstances de découverte et situation clinique:

Découverte suite à :

- Anomalie d'un hémogramme pratiqué lors d'un bilan (hématocrite > 54% chez l'homme et > 47 % chez la femme).
- Ou signes cliniques liés à **l'hypervolémie et l'hyperviscosité** :

signes vasculaires ou neurosensoriels: céphalées, vertiges, troubles visuels, thrombose veineuse ou thrombose Artérielle.

- Parfois devant un signe de syndrome myéloprolifératif : prurit à l'eau, splénomégalie. La splénomégalie est présente dans 50-75% des cas, de volume modéré.
- Erythrose apparue progressivement, cutanéomuqueuse, plus visible au niveau du visage et des mains (quasi constante, rarement motif de consultation).
- Hépatomégalie rare ; absence d'adénopathies.

III-Diagnostic biologique:

1. Hémogramme

1.1. Hématies et hémoglobine

- Nombre d'hématies > 6 tera/l chez l'homme et 5.5 tera/L chez la femme
- Augmentation parallèle de l'hémoglobine et de l'hématocrite:

- **Hb > 18 g/dl et Hte > 54% chez l'homme**
- **Hb > 17 g/dl et Hte > 47% chez la femme**
Normochrome normocytaire

1.2. Leucocytes:

- Nombre normal ou augmentation modérée (jusqu'à 20 G/l) avec polynucléose neutrophile, éosinophilie, basophilie modérée (< 3%).
- Myélémie absente ou discrète (<5%).

1.3. Plaquettes

- Thrombocytose fréquente mais modérée (jusqu'à 600 G/l) Présence de macrothrombocytes (thrombopathie fréquente).

2- Myélogramme et biopsie ostéo – médullaire:

Le myélogramme a peu d'intérêt (augmentation globale du tissu myéloïde, donc décompte normal, sans anomalies morphologiques). Souvent légèrement hémodilué et de mauvaise qualité du fait de l'hyperviscosité.

Biopsie ostéo-médullaire : hyperplasie globale et souvent excès de mégacaryocytes.

Myélofibrose avec l'évolution (après 10-15 ans et plus).

3- Autres examens biologiques:

3.1. Recherche de la mutation du gène JAK2 par technique Moléculaire «qui entraîne une

substitution valine – phénylalanine sur la protéine JAK2 (mutation V617F) = gène de la protéine de transduction du signal JAK2.

3.2. Mesure isotopique de la masse sanguine :

Autrefois indispensable, un VGT > 36ml/kg chez l'homme ou > 32ml/kg chez la femme, affirme la polyglobulie vraie).

3.3. Etude de la croissance des progéniteurs érythrocytaires in vitro:

Obtention spontanée de colonies érythroblastiques à partir d'un prélèvement médullaire cultivé sur milieu contenant du sérum mais sans adjonction d'EPO. Positif dans la PV mais.

3.4. Dosage d'EPO sérique:

- Normale basse ou abaissée (des valeurs élevées excluent la PV).

Tableau 3

Critères diagnostiques de la polyglobulie vraie

Critères majeurs	<ul style="list-style-type: none">• Hémoglobine > 185 g/L (hommes) ou > 165 g/L (femmes) OU• Présence de la mutation de Jak-2
Critères mineurs	<ul style="list-style-type: none">• Myéloprolifération des trois lignées myéloïdes à la biopsie de la moëlle• Niveau sérique d'érythropoïétine inférieur à la normale• Croissance autonome (en l'absence de facteurs de croissance) des colonies érythroïdes de la moëlle osseuse

Le diagnostic requiert :

- les deux critères majeurs + un critère mineur OU
- le premier majeur et deux critères mineurs

V. Diagnostic différentiel :

- **7.1. Les fausses polyglobulies**
 - Pertes liquidiennes, tabagisme, hypertension, alcoolisme, désaturation en oxygène, stress excessif.
 - Thalassémie hétérozygote : Nb d'hématies un peu augmenté, mais VGM bas, Hb normale basse, et Hte normal ou abaissé.

Tableau 2

Causes secondaires d'érythrocytose

Niveaux trop élevés d'érythropoïétine de façon physiologiquement inappropriée	<ul style="list-style-type: none"> • Cancer du rein • Hépatocarcinome • Hémangioblastome • Fibromes utérins • Administration exogène d'EPO (thérapeutique ou dopage)
Niveaux élevés d'érythropoïétine physiologiquement appropriés	<ul style="list-style-type: none"> • Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC) • Shunts cardiaques • Apnée du sommeil • Syndrome de Pickwick • Vie ou entraînement en haute altitude • Hémoglobine de haute affinité pour l'oxygène • Intoxication chronique au monoxyde de carbone

VI. Complications, évolution, traitement :

Maladie d'évolution lente et prolongée: médiane de survie > 10 ans.

6.1. Complications immédiates

- complications vasculaires du fait de l'hyperviscosité sanguine. **Les thromboses veineuses ou artérielles.**

Hémorragies possibles (déficit fonctionnel des plaquettes, même chez les pts avec manifestations thrombotiques)

- Hyperuricémie (goutte, lithiase).

6.2. Complications tardives:

- Après > 10-15 ans d'évolution où le ttt contrôle bien la maladie, une pancytopenie s'installe progressivement chez 30% des patients, liée à l'apparition ou l'accentuation d'une **myélofibrose**.

- Une **transformation terminale en LAM s'observe dans 10 – 15 % des cas dans les 20 ans** suivant le diagnostic.

6.3. Traitement

- **Prurit : antihistaminiques.**

- **Saignées** : 300 ml/saignée, 2 à 3 fois par semaine au début puis tous les 1 à 3 mois en fonction de l'hématocrite, ramener l'Hte à < 45%.

- **Traitement myélosuppresseur : dans les PV de risque élevé.**

*hydroxyurée (Hydréa) : * Pipobroman (Vercyte) :

Moins utilisé aujourd'hui : radiophosphore 32 :