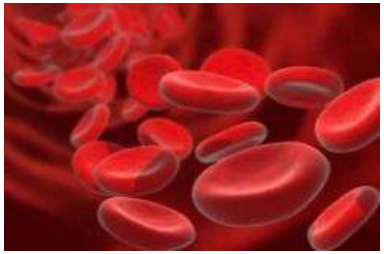


Diagnostic des Polyglobulies (érythrocytoses)

Pr François Girodon

CHU Dijon

Polyglobulie : démarche diagnostique

I. Quand penser à une polyglobulie :

- sur quel paramètre ?
- à quel seuil ?

II. Quelle priorité ?

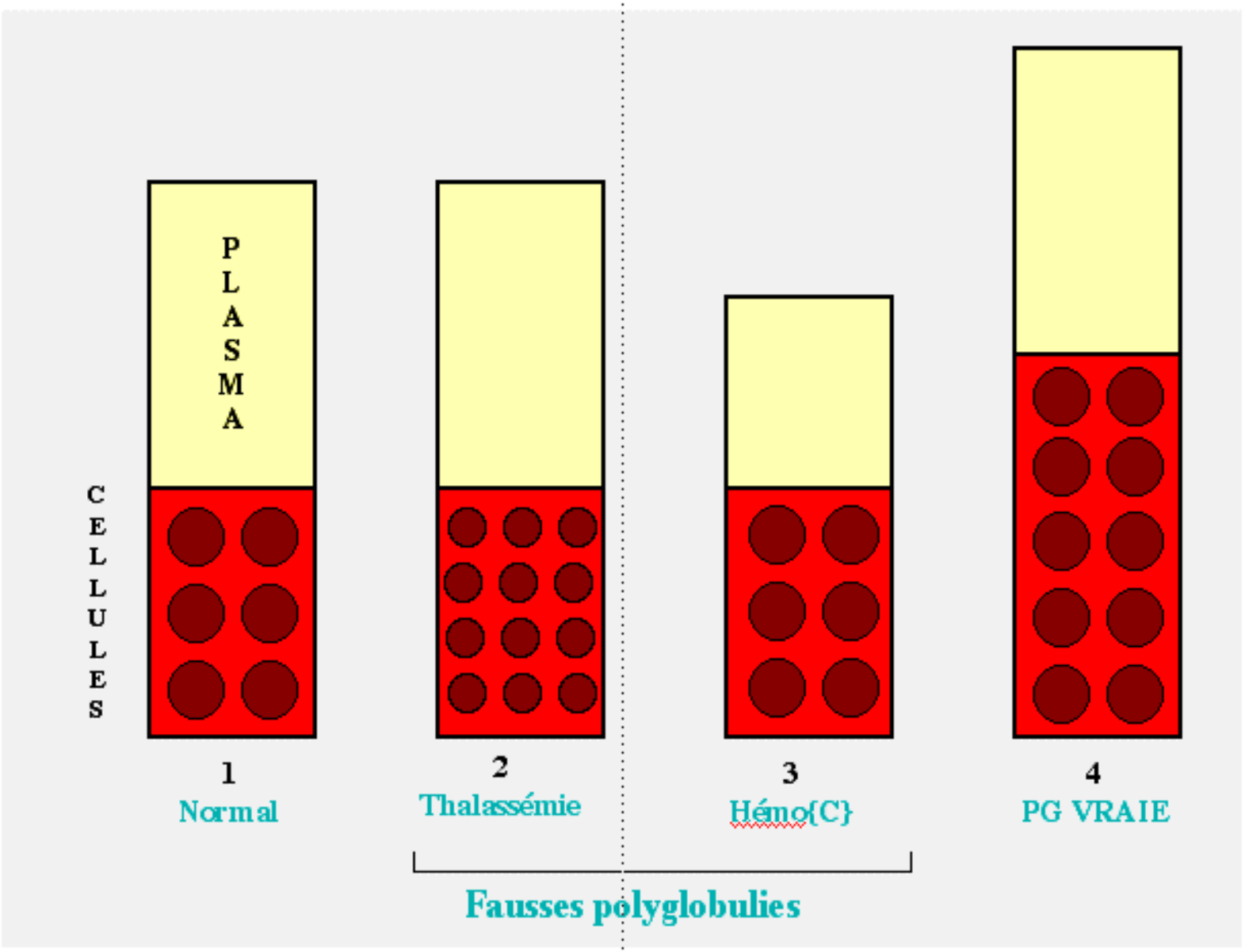
III. Quel bilan effectuer ? Dans quel ordre ?

IV. Les polyglobulies JAK2 <0

V. Prise en charge ?

Pr François Girodon CHU Dijon

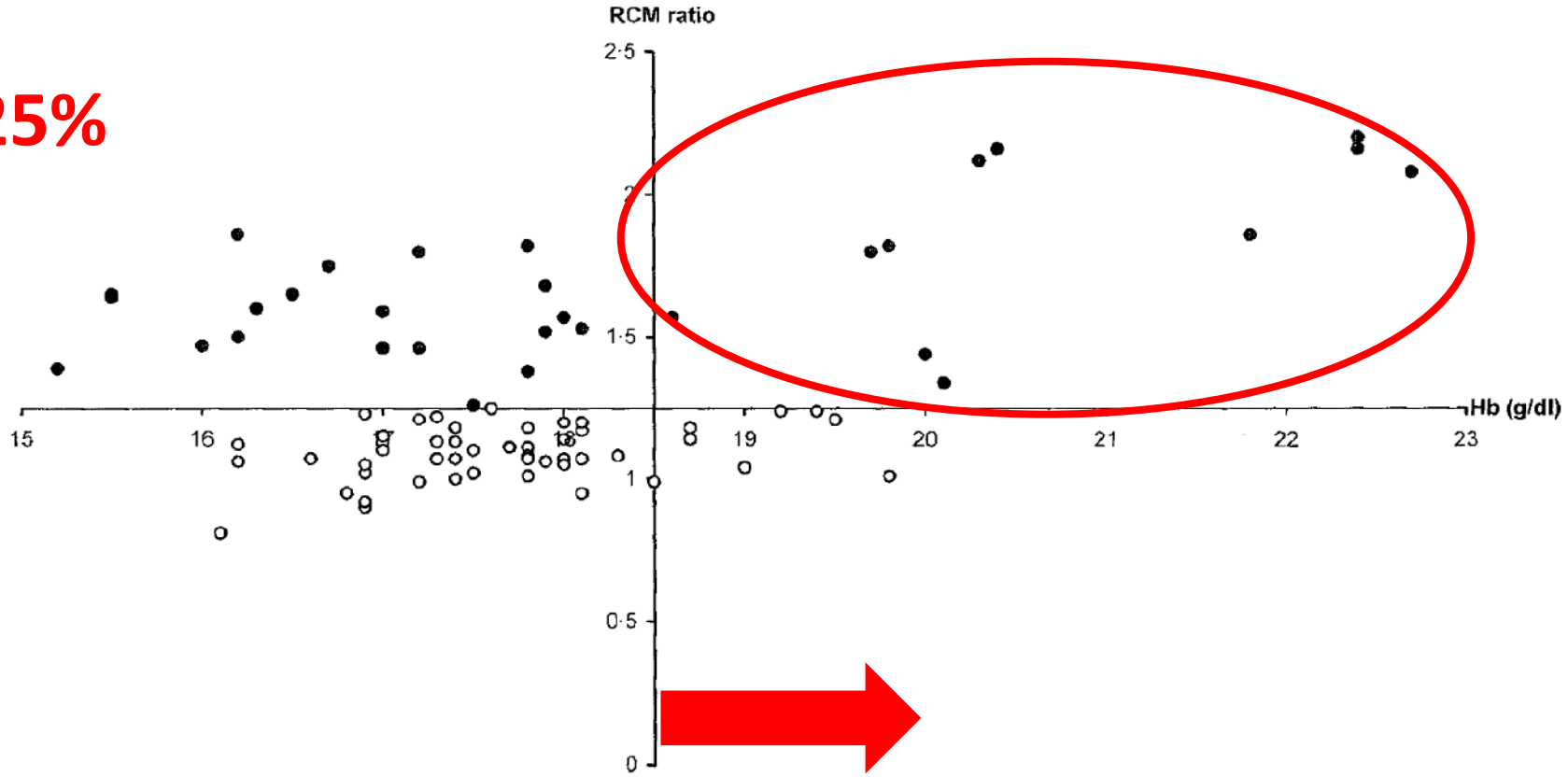
Polyglobulies



D'après Pr C Binet, Tours

Relation hémoglobine/VGT

VGT≥ 125%



18,5 g/dl

● : PV
○ : AP

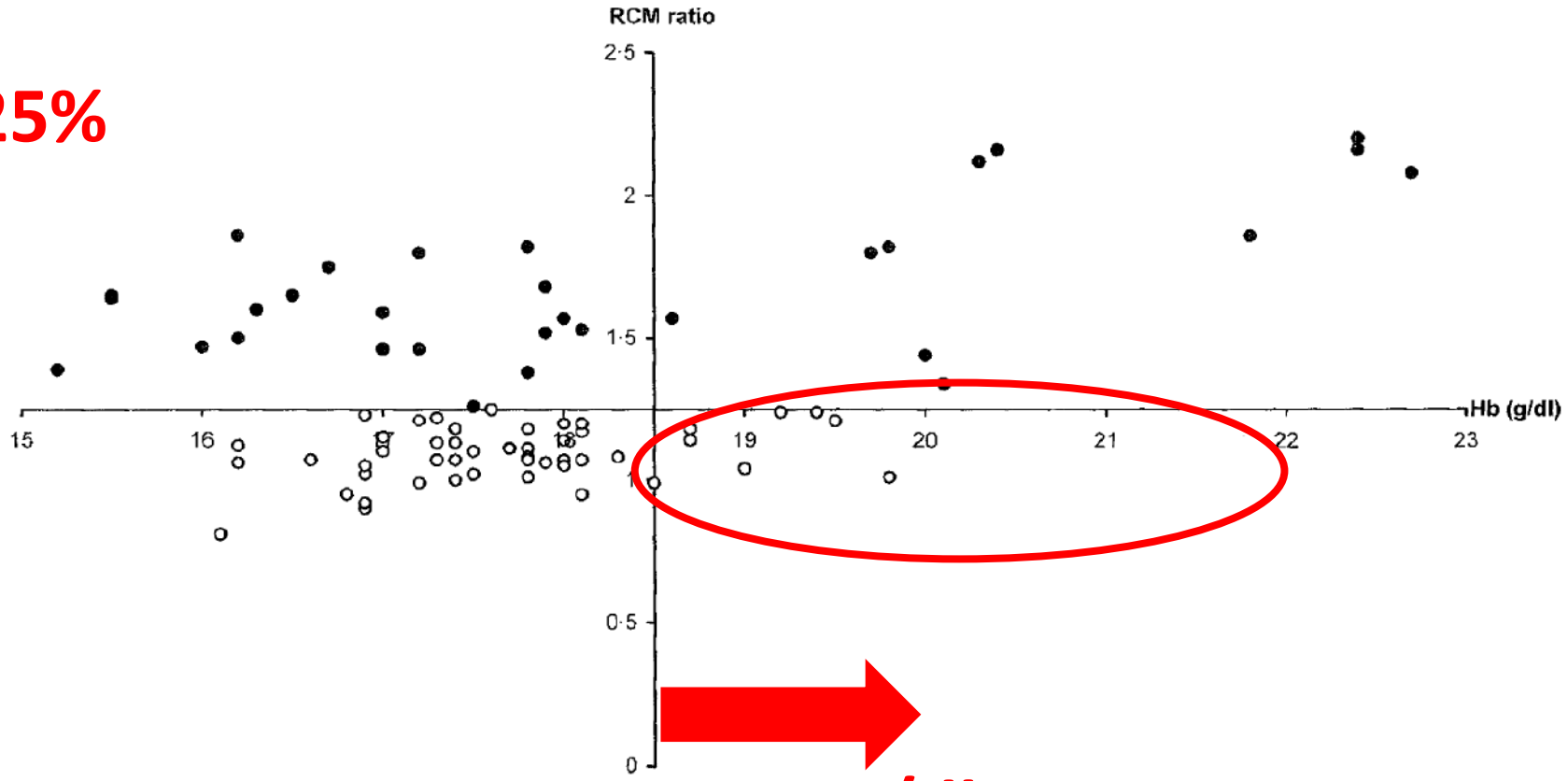
Relation Hb circulante/Volume globulaire isotopique (n = 80 hommes)

Pr François Girodon CHU Dijon

Johansson PL, BJH 2005

Relation hémoglobine/VGT

VGT≥ 125%



18,5 g/dl

Relation Hb circulante/Volume globulaire isotopique (n = 80 hommes)

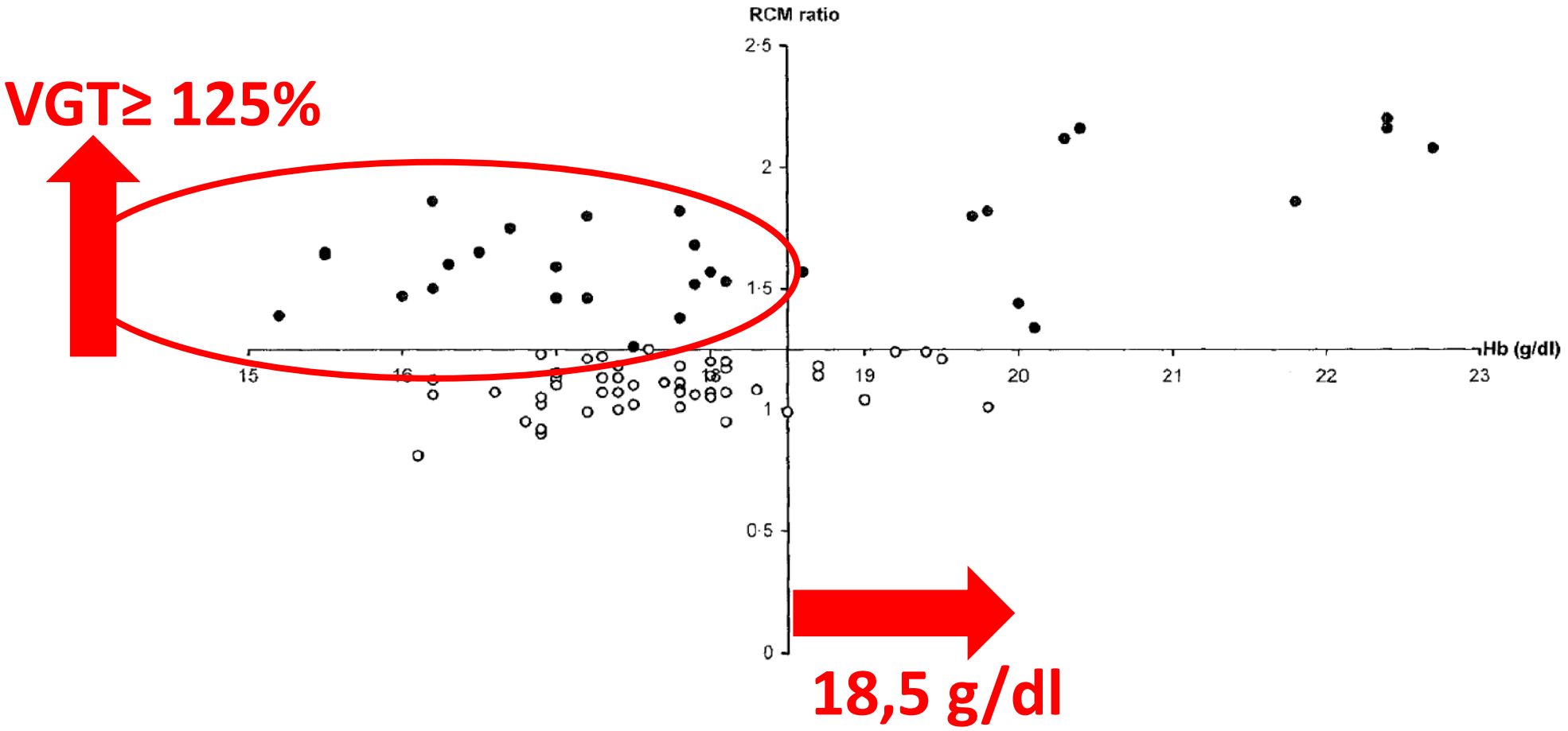
● : PV

○ : AP

Pr François Girodon CHU Dijon

Johansson PL, BJH 2005

Relation hémoglobine/VGT



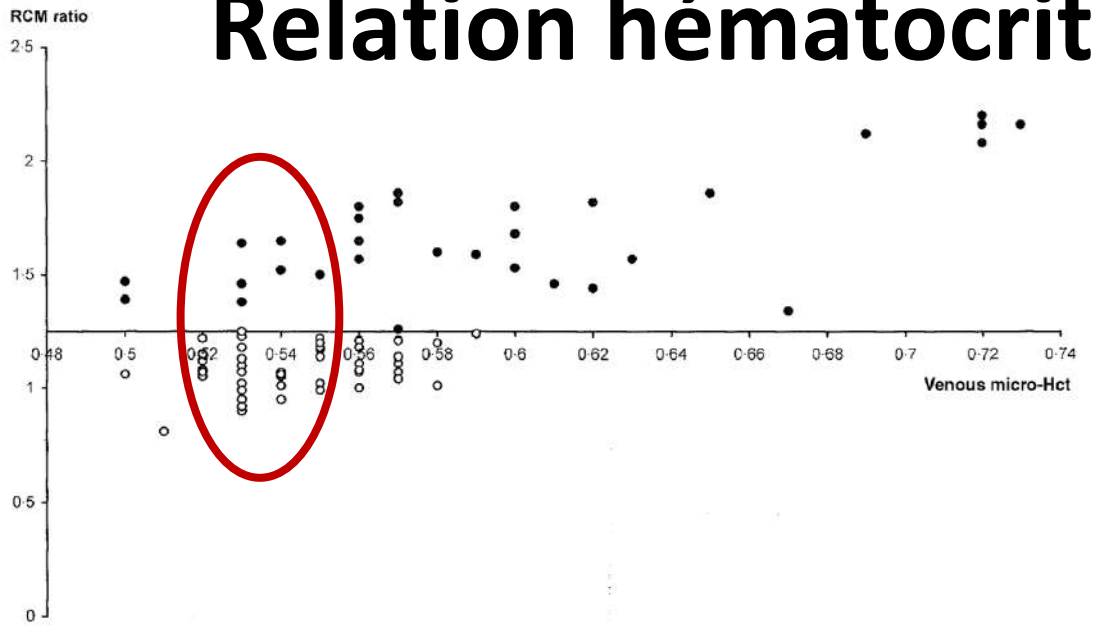
Relation Hb circulante/Volume globulaire isotopique (n = 80 hommes)

● : PV

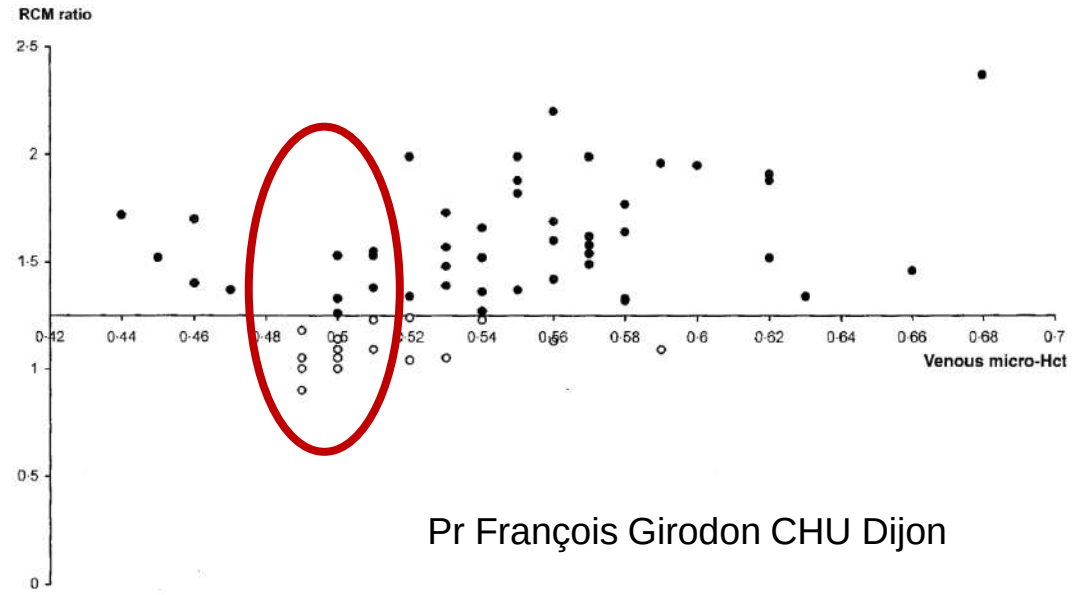
○ : AP

Johansson PL, BJH 2005

Relation hématocrite/VGT



Hommes (n =31)



Femmes (n = 46)

● : PV
○ : AP

Pr François Girodon CHU Dijon

Johansson PL, BJH 2005

Critères OMS Maladie de Vaquez

	OMS 2008	OMS 2016
Critères majeurs		
1	Hémoglobine > 18,5 g/dL (homme), > 16,5 g/dL (femme) ou hématocrite > 49% (homme), > 48% (femme)	Hémoglobine > **16,5** g/dL (homme), > **16** g/dL (femme) ou hématocrite> 49% (homme), > 48% (femme) ou augmentation de la masse sanguine
2	Mutation JAK2 (exon 14 ou exon 12)	Mutation JAK2 (exon 14 ou exon 12)
3		**BOM : Hyperplasie cellulaire des lignées érythrocytaire, granulocytaire, mégacaryocytaire**
Critères mineurs		
1	BOM : Hyperplasie cellulaire des lignées érythrocytaire, granulocytaire, mégacaryocytaire	
2	EPO basse	EPO subnormale
3	Pousse autonome des progéniteurs érythroïdes	
Δ	**2 critères majeurs ou 1er critère majeur + 2 critères mineurs**	**3 critères majeurs ou 2 1er critères majeurs + 1 critère mineur** **La BOM n'est pas indispensable en cas d'érythrocytose absolue [Hb > 18,5 g/dL (ou Hte > 55,5%) chez l'homme ou > 16,5 g/dL (Hte > 49,5%) chez la femme] si les critères A2 et B1 sont tous deux présents**

Pr François Girodon CHU Dijon

Relation hématocrite/VGT

Table 1 Results and interpretations of RCM and PV measurements in 188 males with PCV values above 0.50.

Venous PCV	Number of patients	Absolute polycythaemia	Apparent polycythaemia	Relative polycythaemia
0.500–0.519	57	17.5%	65%	17.5%
0.520–0.539	39	20.5%	51.3%	28.2%
0.540–0.559	38	55.3%	36.8%	7.9%
0.560–0.579	17	64.7%	11.8%	23.5%
0.580–0.599	11	90.9%	–	9.1%
>0.600	26	100%	–	–

The PCV values were recorded after the patient had been recumbent for 30 min. This typically reduces the 'sitting' PCV by approximately 0.02. Data taken from Pearson et al, 1984.[23]

Pearson T, Blood Review 1991

Polyglobulie : définition

- **Polyglobulie vraie**
  - **repose sur Volume Globulaire Total (VGT) augmenté ⇔ ≥ 125% VGT théorique**
  - **si Ht > 60% H et > 56% F ⇒ polyglobulie vraie**
  - **une Hb > 18,5 g/L (H) ou >16,5 g/L (F) n'est pas synonyme de polyglobulie vraie**

Polyglobulie : définition

I. Quand penser à une polyglobulie :

- sur quel paramètre ? **Hématocrite >> Hémoglobine**
- à quel seuil ? **48-50% femme/52-54% homme**
- **MAIS 80% de demandes mutation JAK2: NEGATIVES**
- **Cas particuliers : thromboses splanchniques/carence martiale**

II. Quelle priorité ?

III. Quel bilan effectuer ? Dans quel ordre ?

IV. Les polyglobulies JAK2 <0

V. Prise en charge ?

Polyglobulie : quelle priorité ?

I. Quand penser à une polyglobulie :

- sur quel paramètre ? Hématocrite
- à quel seuil ? 48-49% femme/49-50% homme

II. Quelle priorité ?

III. Quel bilan effectuer ? Dans quel ordre ?

IV. Les polyglobulies JAK2 <0

V. Prise en charge ?

Polyglobulie : quelle priorité ?

I. Quand penser à une polyglobulie :

- sur quel paramètre ? Hématocrite
- à quel seuil ? 50% femme/54% homme

II. Quelle priorité ? Eliminer une PV (thrombose)

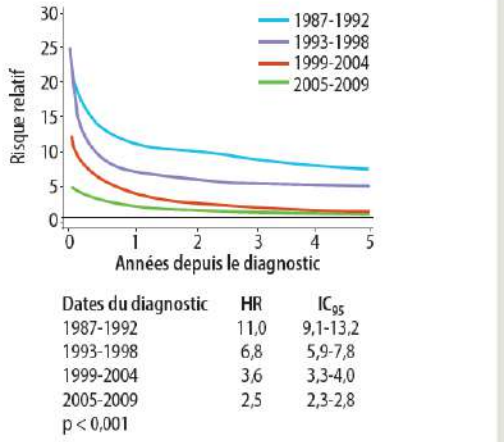
III. Quel bilan effectuer ? Dans quel ordre ?

IV. Les polyglobulies JAK2 <0

V. Prise en charge ?

Polyglobulie de Vaquez

- **Risque élevé de thrombose** (artérielle x 3,7 ; veineuse x 7,1/ ; splanchnique x 41 contrôles) ; ~ 10% au moment du diagnostic
- **SMP** (n = 11 155) ***vs* témoins appariés sur âge et sexe** (n = 46 620) ; PV n = 3010



Dates du diagnostic	HR	IC_{95}
1987-1992	11,0	9,1-13,2
1993-1998	6,8	5,9-7,8
1999-2004	3,6	3,3-4,0
2005-2009	2,5	2,3-2,8
p < 0,001		

Figure 8. Risque relatif de thrombose artérielle par dates de diagnostic.

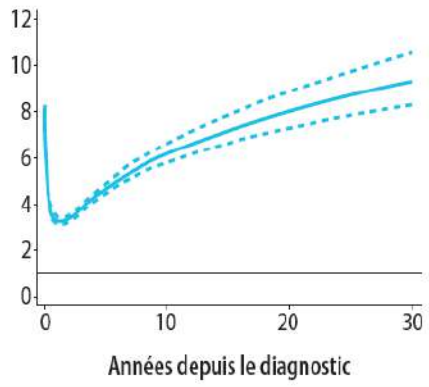


Figure 6. Risque de thrombose artérielle chez les patients SMP au cours du temps, comparé à celui des témoins appariés.

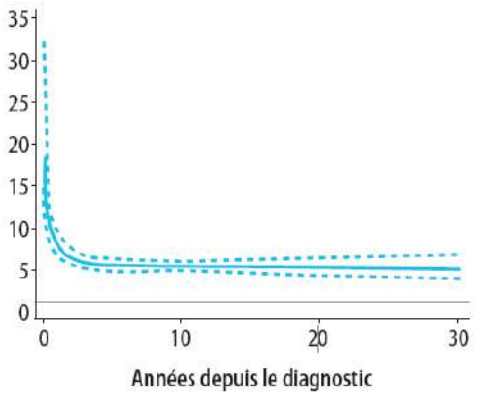


Figure 7. Risque de thrombose veineuse chez les patients SMP au cours du temps, comparé à celui des témoins appariés.

Hultcrantz et al, ASH 2014

Polyglobulie de Vaquez

European Journal of Internal Medicine 26 (2015) 344–347

Contents lists available at ScienceDirect

European Journal of Internal Medicine

journal homepage: www.elsevier.com/locate/ejim

Original Article

High rate of abnormal blood values and vascular complications before diagnosis of myeloproliferative neoplasms

Anneli Enblom [a,1], Emma Lindskog [b,1], Hans Hasselbalch [c], Ditte Hersby [c], Marie Bak [c], Jennifer Tetu [d], François Girodon [d], Björn Andréasson [b,*]

- **SMP (n = 612)**
  - **16% thromboses dans les 2 ans avant le diagnostic**
  - **8% pourraient être évitées** (examen attentif de l'hémogramme → examens complémentaires)
- **PV (n = 294)**
  - **avec NF>3 mois** (n=95)**, pathologique** (n = 79 ⇔ 83%) **: thromboses** (n = 20)

Polyglobulie : quel bilan effectuer ?

I. Quand penser à une polyglobulie :

- sur quel paramètre ? Hématocrite
- à quel seuil ? 48-50% femme/52-54% homme

II. Quelle priorité ?

III. Quel bilan effectuer ? Dans quel ordre ?

IV. Les polyglobulies JAK2 <0

V. Prise en charge ?

Polyglobulie : quel bilan effectuer ? *(1)*

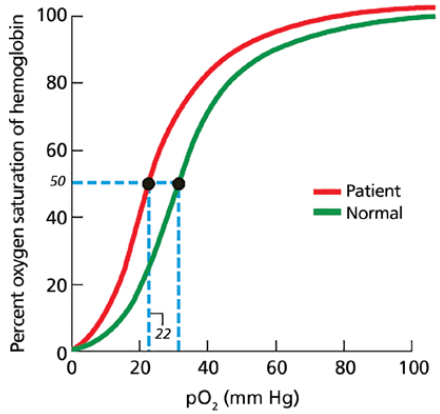
- **Contexte :**
  - **Clinique**
    - **interrogatoire : +++**
      - ATCD personnels et familiaux ; thrombose ? tabac ? apnée du sommeil ?
      - âge : PV très rare < 20 ans, exceptionnelle chez l'enfant
      - traitement (androgènes ? diurétiques ?) signes fonctionnels :
        - prurit aquagénique → Vaquez
        - AEG et tumeur maligne, hématurie ?
        - dyspnée, signes hyperviscosité : céphalées, vertiges, bourdonnements d'oreille, phosphènes, paresthésies, voire lipothymie, amaurose transitoire, diplopie
    - **examen clinique : SPM, HMG, signes cérébelleux**
  - **Biologique : NF**
    - **Ht, GR, VGM** (µcytose fréquente), **réticulocytes +++**
    - **leucocytes, PNN** (> 60% PV avec hyperleucocytose à PNN)
    - **plaquettes** (50% PV avec thrombocytose)
    - **myélémie ? érythroblastes ? dacryocytes ?**

Polyglobulie : quel bilan effectuer ? *(2)*

Premier bilan biologique de débrouillage :

- **Toujours contrôler la NF**
- **Iono sang, protéines : hémoconcentration ?**
- **bilirubine, LDH, haptoglobine : Hémolyse?**
- **Bilan fer**
- ***JAK2*V617F :** > 0 → PV (95% des PV) ;
  < 0 : **PV peu probable (demander exon 12 : 2% des PV)**
- **Epo :**
  - si élevée, en faveur d'une polyglobulie secondaire
  - si normale, ne permet pas d'orienter
  - si abaissée, en faveur PV (*Mossuz P, Clin Chem 2005; Haematologica 2004)*
  - rares mutations Epo-R (*De la Chapelle et al, Lancet 1993)*

  Indispensable en 1ère intention? Non ! (*Ancochea et al BJH 2014*)
  Utile en 2ème intention, si JAK2 < 0
- **Gaz du sang artériels** (ou capillaires) **et veineux** (P50)
  - $SatO_2$ > 95% ; si < 95%, hypoxie ? PaO_2 > 70 mmHg ? HbCO ?
  - P50 gaz du sang veineux : N 25-27 mmHg
    - si > 24 mmHg : normale
    - si < 24 mmHg : *soit Hb hyperaffine (séquencer gènes α et β de la globine) ; (non vue en HPLC ds 1/3) *Soit déficit en 2,3 DPG (exceptionnel)



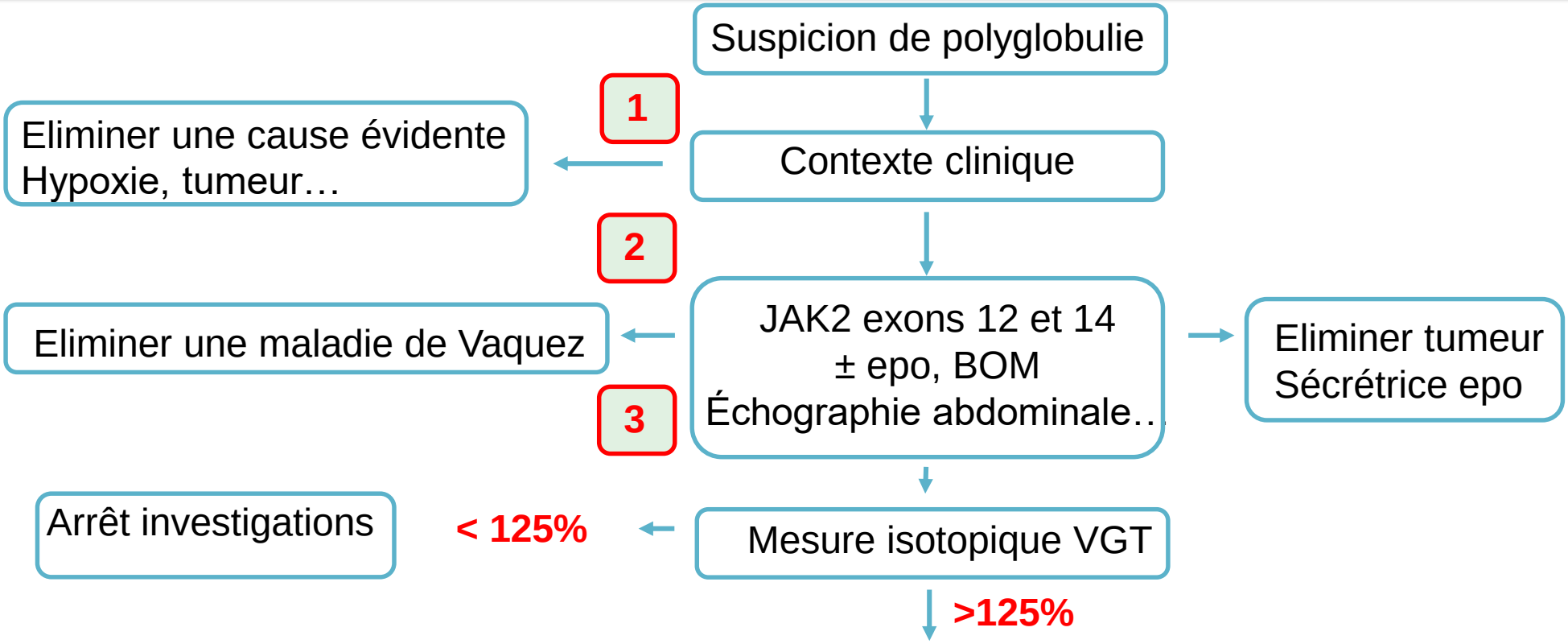
Polyglobulie : quel bilan effectuer ? *(3)*

Si premier bilan biologique de débrouillage ne permet pas d'orienter :

- **Mesure isotopique VGT : si < 125% → arrêt des investigations**
- **Ponction biopsie osseuse, caryotype, cultures progéniteurs hématopoiétiques**
- **Echographie abdomino-pelvienne** (rate, foie, reins, utérus…) **voire angio-scanner, angio-IRM** (sténose artère rénale)
- **Exploration pulmonaire : EFR, polysomnographie nocturne**

Arber et al, Blood 2016

Polyglobulie : en pratique



Polyglobulie : quel bilan effectuer ?

I. Quand penser à une polyglobulie :

- sur quel paramètre ? Hématocrite
- à quel seuil ? 50% femme/54% homme

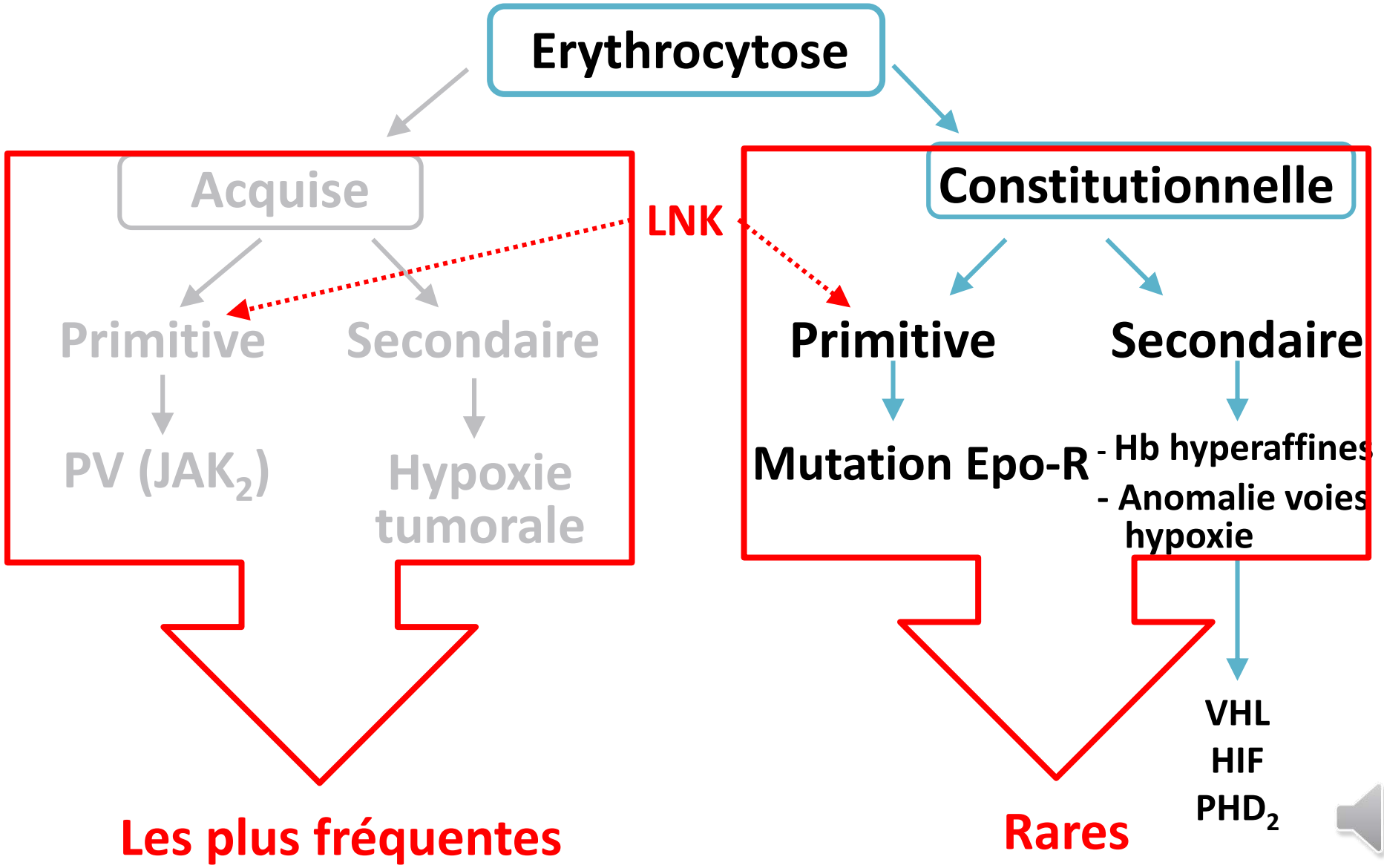
II. Quelle priorité ?

III. Quel bilan effectuer ? Dans quel ordre ?

IV. Les polyglobulies JAK2 <0

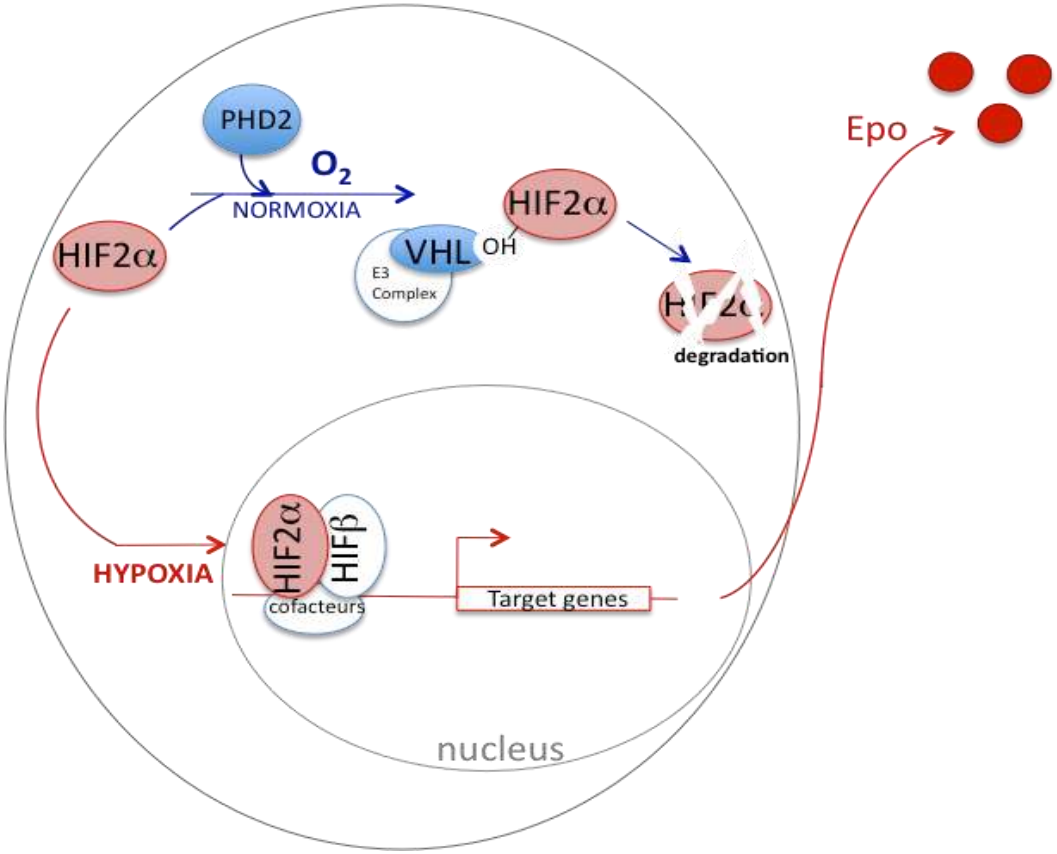
V. Prise en charge ?

Erythrocytoses



Anomalies des voies de l'hypoxie

Renal Epo Producing Cells (REPC)

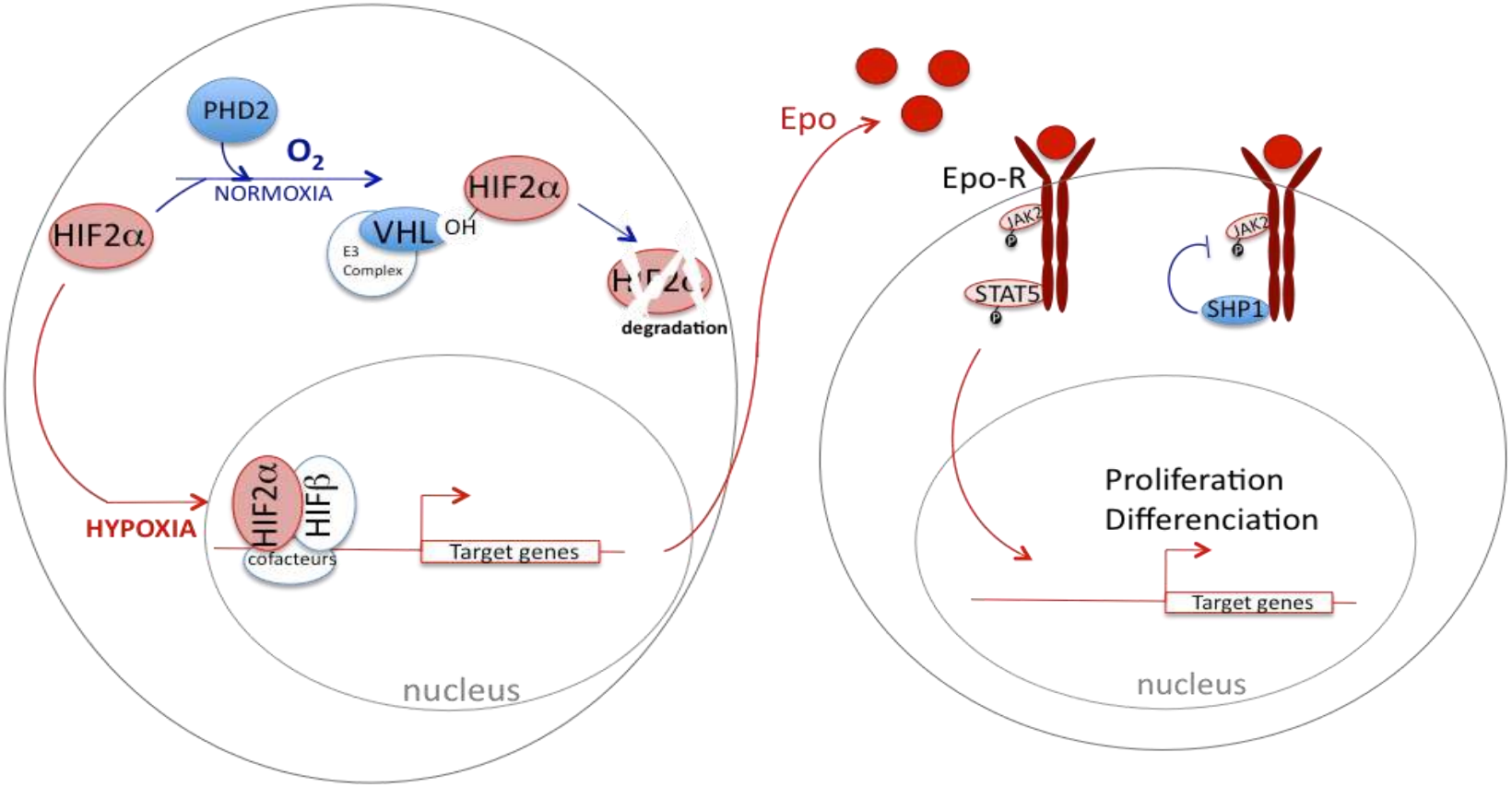


Courtesy of Betty Gardie, Nantes

Anomalies des voies de l'hypoxie

Renal Epo Producing Cells (REPC)

Erythroid Progenitors



Pr François Girodon CHU Dijon

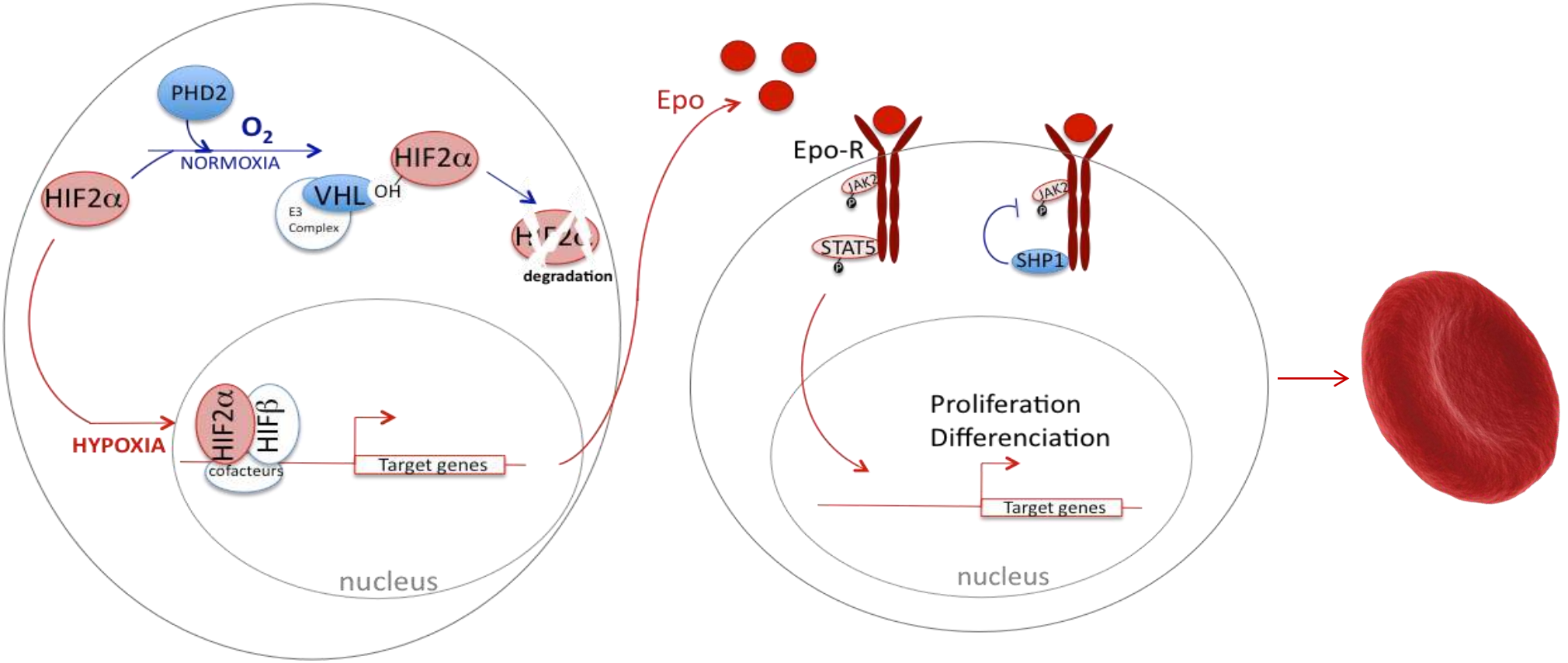
Courtesy of Betty Gardie, Nantes

Anomalies des voies de l'hypoxie

Renal Epo Producing Cells (REPC)

Erythroid Progenitors

Red cells



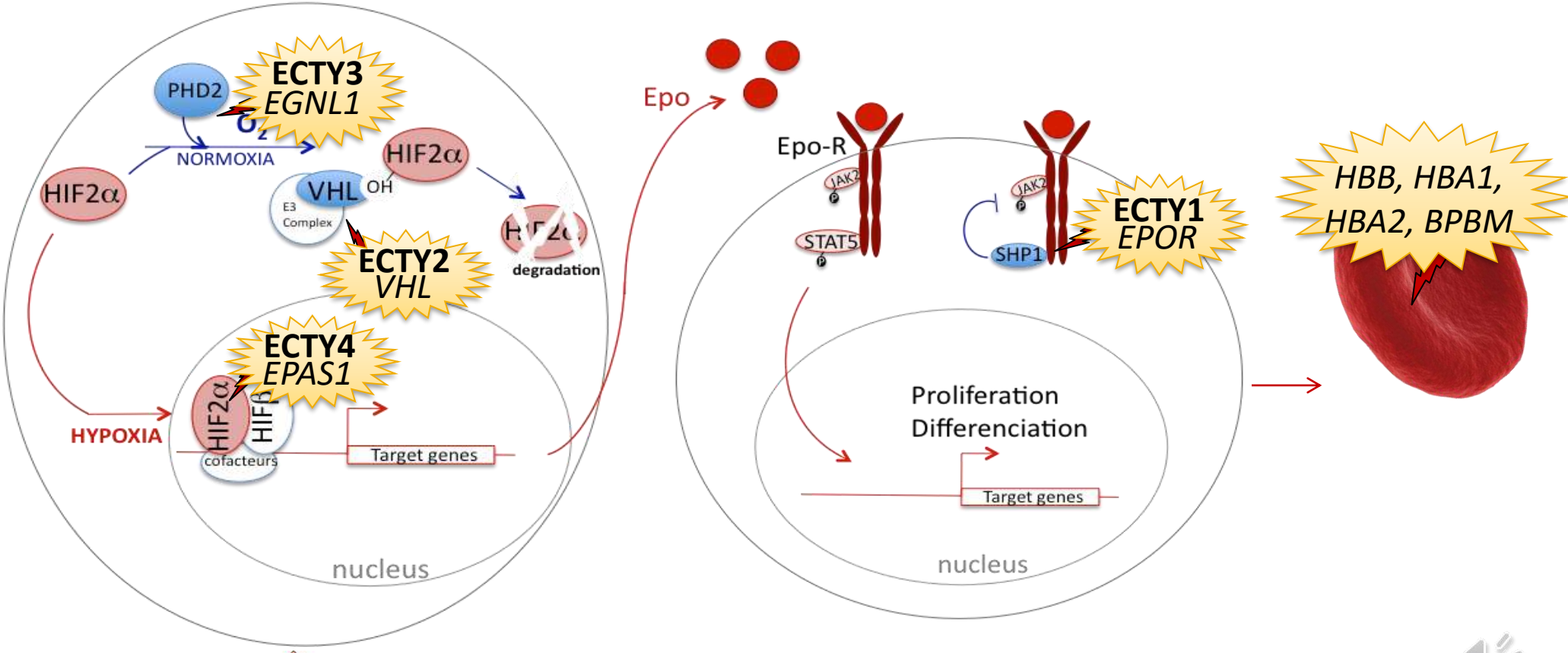
Pr François Girodon CHU Dijon

Courtesy of Betty Gardie, Nantes

Anomalies des voies de l'hypoxie

Germline alterations

Renal Epo Producing Cells (REPC) | **Erythroid Progenitors** | **Red cells**



⚠ Ces mutations n'expliquent que 25-30% des érythrocytoses idiopathiques

Ladroue et al., NEJM 2008
Ladroue et al., Hematologica 2012

Pr François Girodon CHU Dijon

Courtesy of Betty Gardie, Nantes

Erythrocytoses

Erythrocytose

↓

Constitutionnelle

↙ ↘

Primitive

↓

Mutation *Epo-R*

Epo basse

Secondaire

↓

- **Hb hyperaffines/2,3 DPG**
- **Anomalie voies hypoxie**

↓

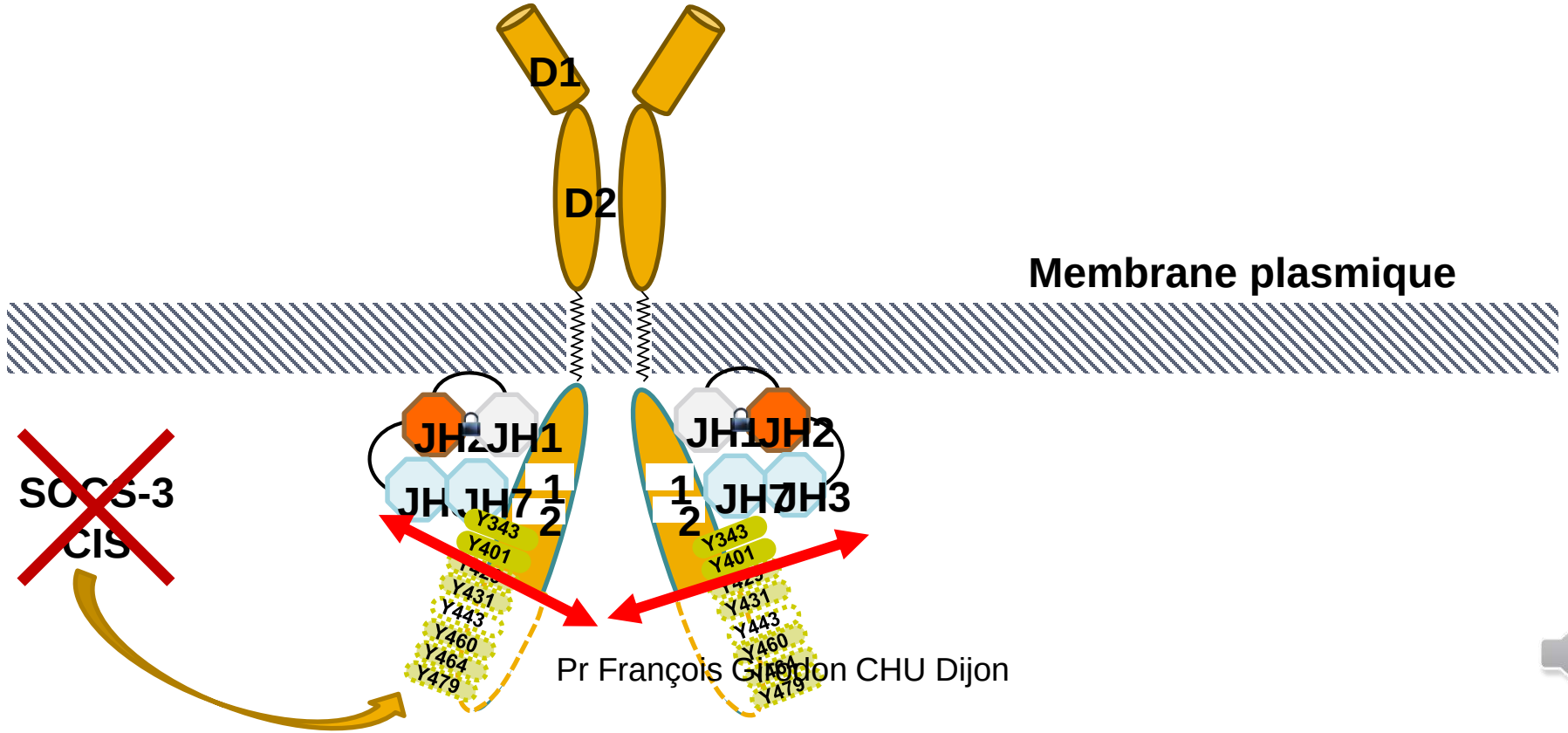
VHL

HIF

PHD_2

Mutations EPO-R

- Maladie AD à pénétrance complète
- Une vingtaine de mutations exon 8 → codon stop → EpoR tronqué
- Hypersensibilité à l'Epo/ Epo circulante habituellement basse
- Conséquences :
  - **perte de domaines de régulation négative du signal** et/ou
  - **défaut d'internalisation**



Erythrocytoses

Erythrocytose

↓

Constitutionnelle

↙ ↘

Primitive

↓

- Mutation Epo-R
- **LNK (*SH2B3*) ?**

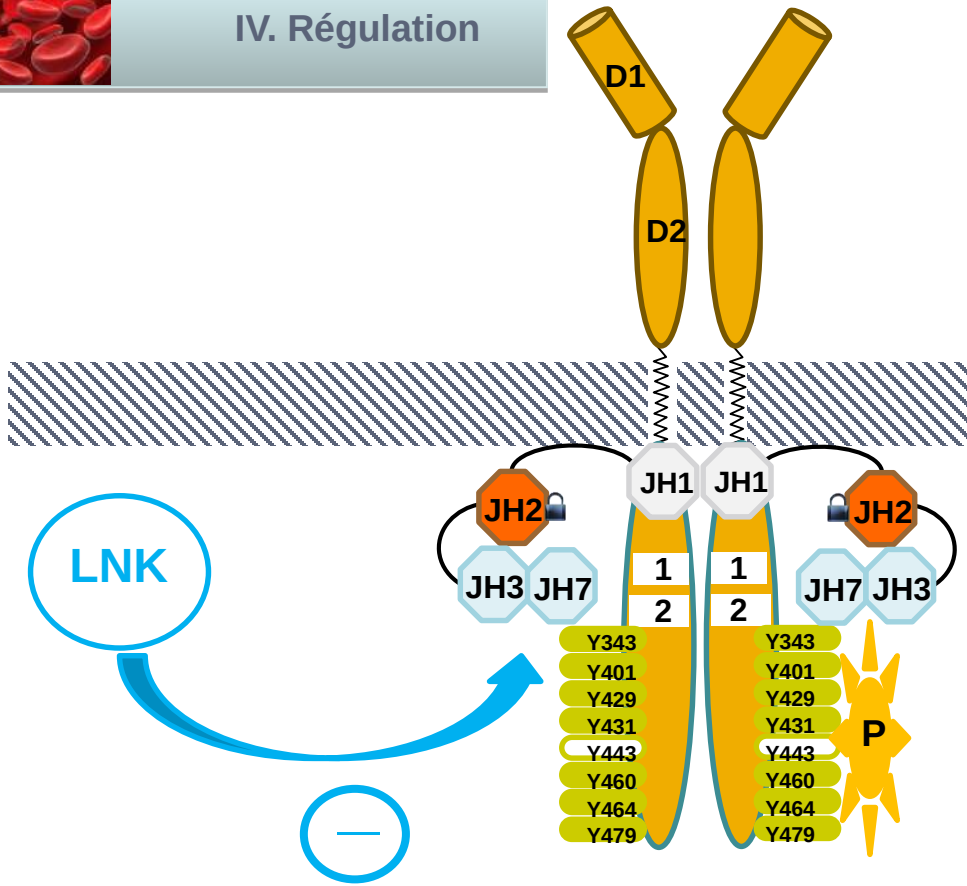
Secondaire

↓

- Hb hyperaffines
- Anomalie voies hypoxie

↓

VHL
HIF
PHD_2

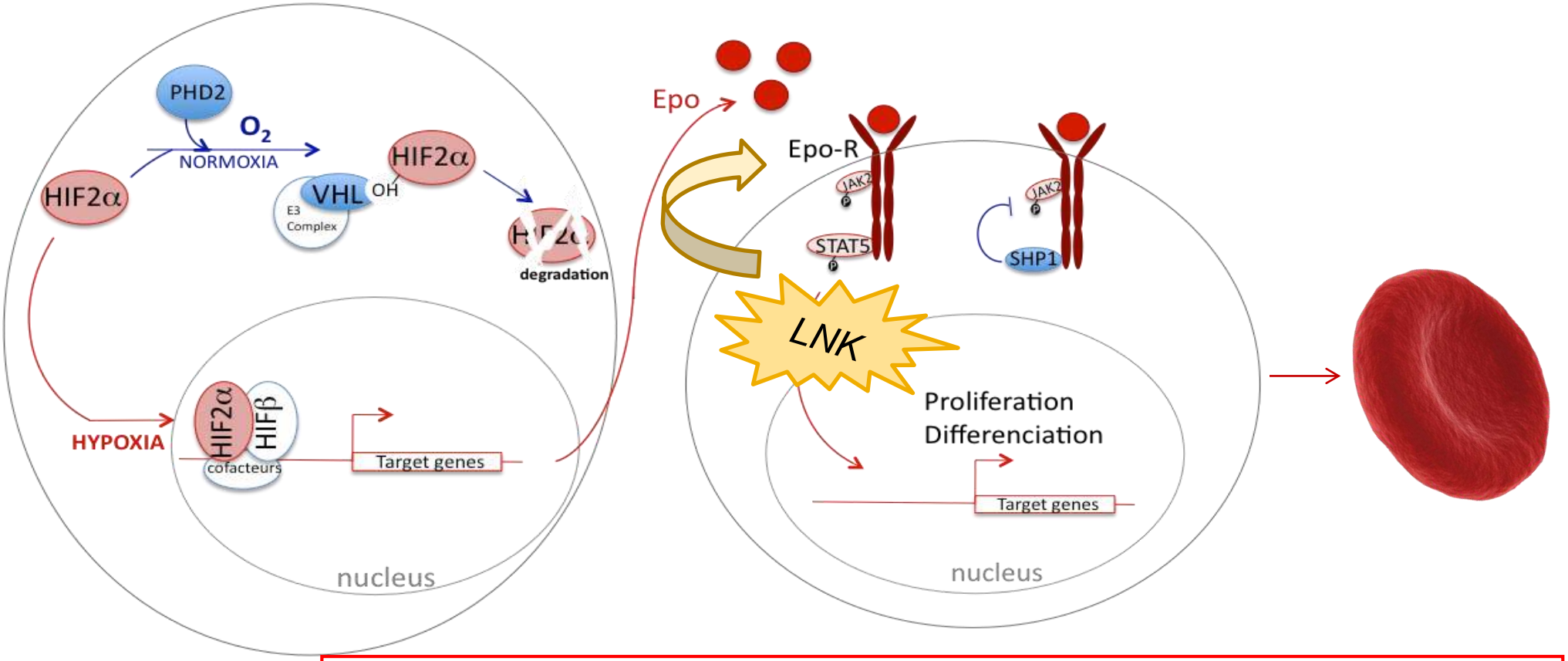

D1
D2
Membrane plasmique
JH1
JH1
JH2
JH2
JH3
JH7
JH7
JH3
1
2
1
2
Y343
Y401
Y429
Y431
Y443
Y460
Y464
Y479
Y343
Y401
Y429
Y431
Y443
Y460
Y464
Y479
P
LNK

Anomalies des voies de l'hypoxie

Renal Epo Producing Cells (REPC)

Erythroid Progenitors

Red cells



Variants LNK (SH2B3) : somatiques et constitutionnels
environ 5% dans érythrocytoses idiopathiques
Epo basse dans ¼ cas

Courtesy of Betty Gardie, Nantes

Erythrocytoses

Erythrocytose

↓

Constitutionnelle

↙ ↘

Primitive

↓

- Mutation *Epo-R*
- LNK (*SH2B3*) ?

Secondaire

↓

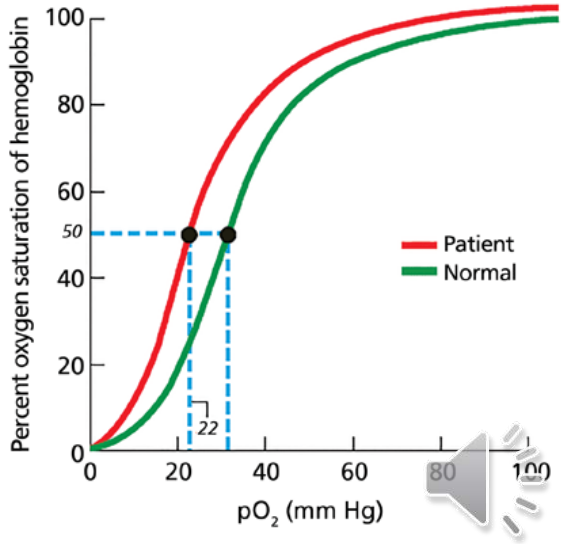
- **Hb hyperaffines/2,3 DPG**
- Anomalie voies hypoxie

↓

VHL
HIF
PHD_2

Hb hyperaffines

- Erythrocytoses constitutionnelles les plus fréquentes
- une affinité augmentée pour l'O2 (courbe de dissociation de l'O2 vers la gauche = P50 < 24 mmHg)
- Anomalie gènes *HBA* et *HBB* codent chaines α et β de globine
- > 100 mutations décrites (1/3 *HBA*, 2/3 *HBB*)
- Epo sérique normale, rarement augmentée
- Contexte familial +++
- Souvent asymptomatiques
- Hyperviscosité et thromboses possibles



Erythrocytoses

Erythrocytose

↓

Constitutionnelle

Primitive

↓

- Mutation Epo-R
- LNK (SH2B3) ?

Secondaire

↓

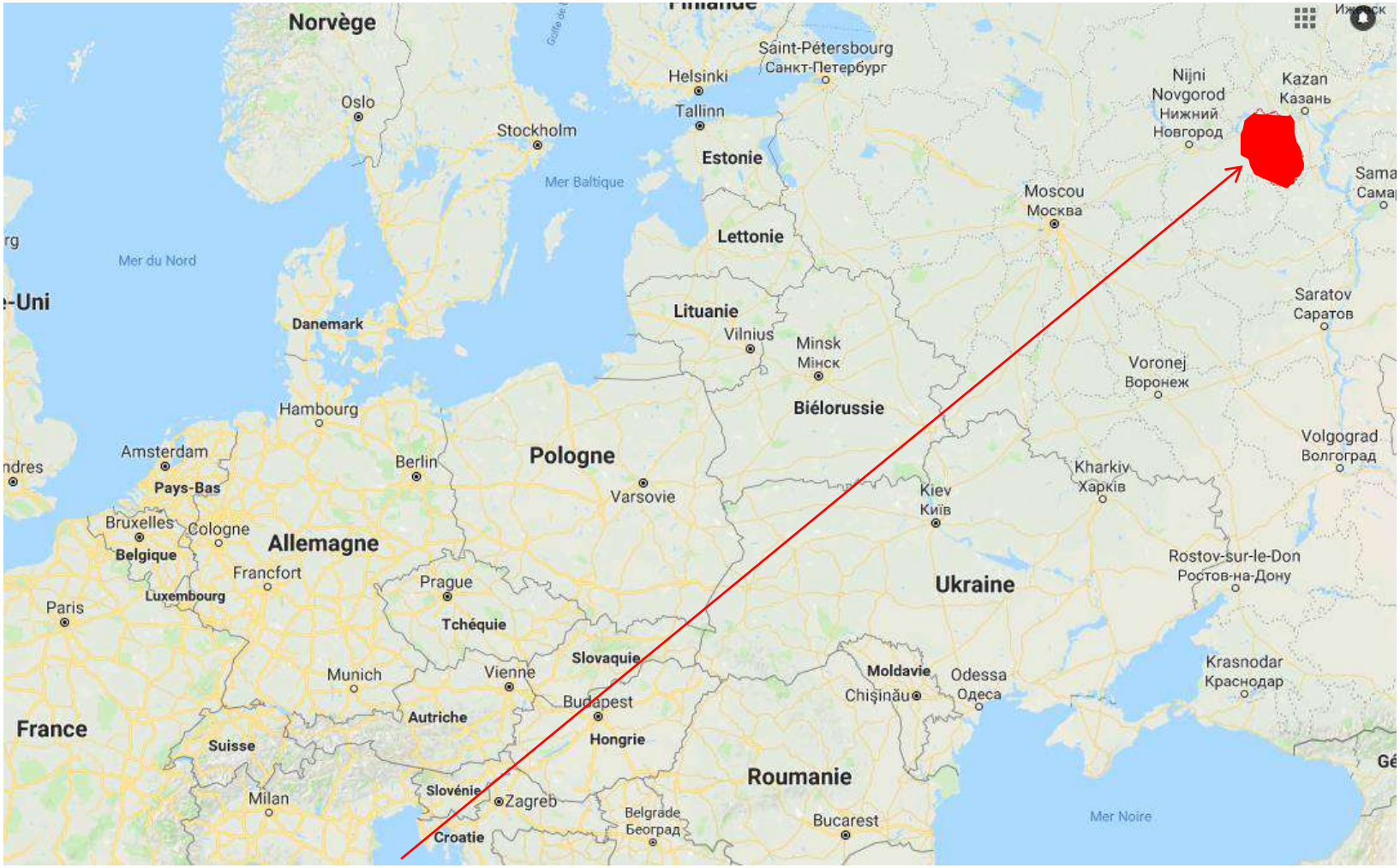
- Hb hyperaffines/2,3 DPG
- **Anomalie voies hypoxie**

↓

VHL
HIF
PHD_2

Pr François Girodon CHU Dijon

Anomalies de VHL



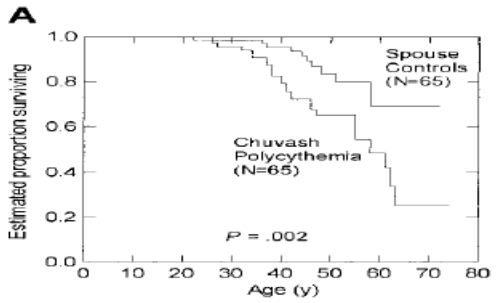
Chuvash Republic of the Russian Federation : zone endémique de polyglobulie familiale (1977)

Pr François Girodon CHU Dijon *Ang et al., Nature Genetics 2002*

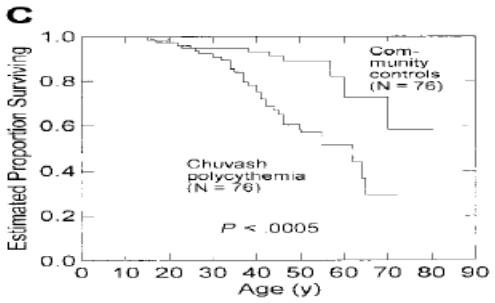
Anomalies de VHL

Polyglobulie de Chuvash

- Pathologie AR, touche patients homozygotes (ou hétérozygotes composites) avec mutation R200W. Hétérozygotes sains
- Epo sérique X 10/ valeurs patients contrôles mais réponse à l'hypoxie normale
- ↑ AVC (50% hémorragique/50% thrombotique mais peu documentés)
- ↑ risque de thrombose **NON corrélée à l'HT ni amélioré pas aspirine**
- Hypo TA
- ↑ hémangiomes vertèbraux mais **PAS d'hémangioblastome cérébral ou rétinien**
- Surmortalité liée à cette pathologie mais **INDEPENDANTE des saignées**



Gordeuk et al Blood 2004



Erythrocytoses constitutionnelles

Mutations *EPAS1*/HIF2

- Mutations « gain de fonction »
- Transmission AD
- P50 habituellement > 23 mmHg
- Epo sérique normale

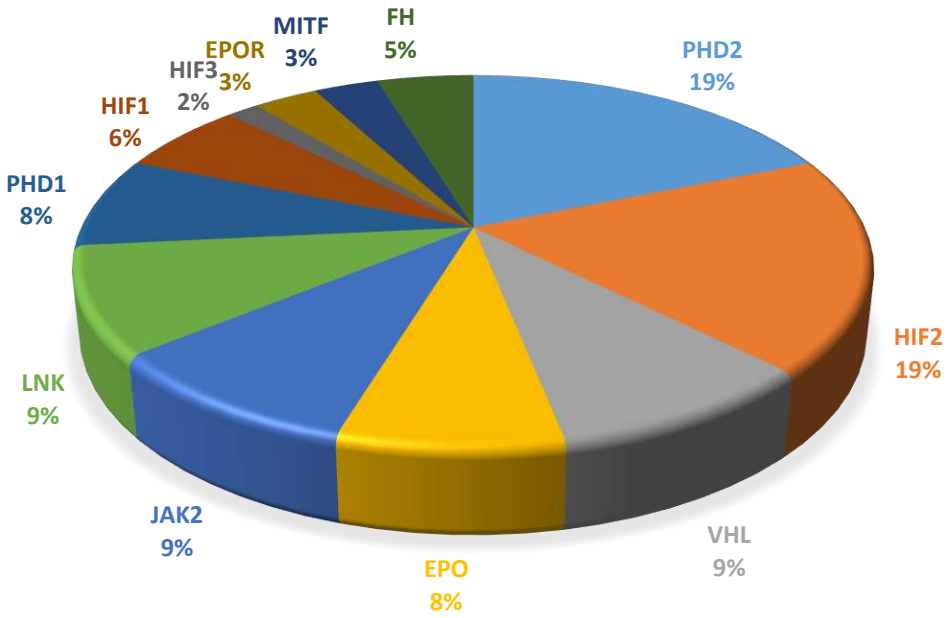
Mutations *EGLN1*/PHD2

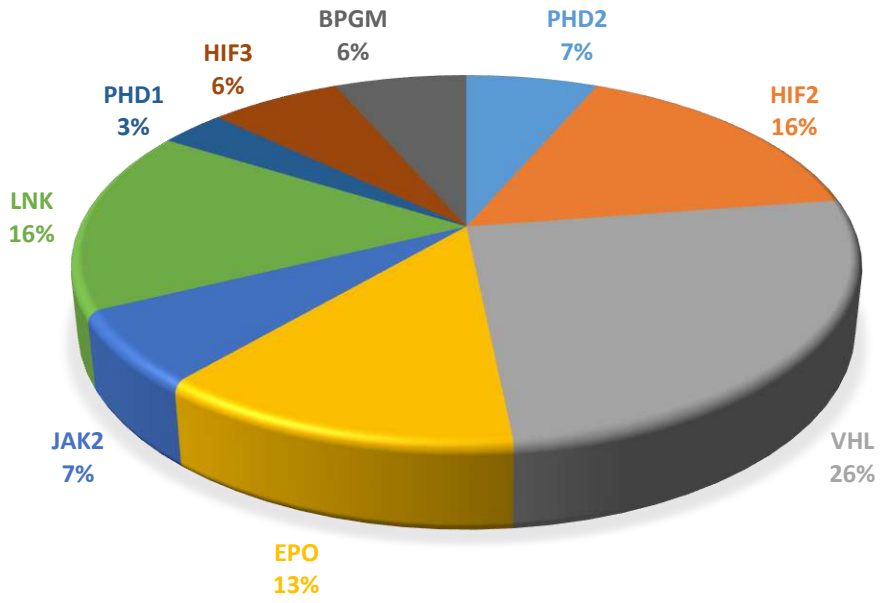
- Mutations « perte de fonction »
- Transmission AD
- P50 habituellement > 23 mmHg
- Epo sérique normale

Paragangliomes et phéochromocytomes rapportés chez patients avec mutations HIF2a et PHD2 → consultation oncogénétique recommandée

GenRed

Répartition des causes d'érythrocytoses constitutionnelles





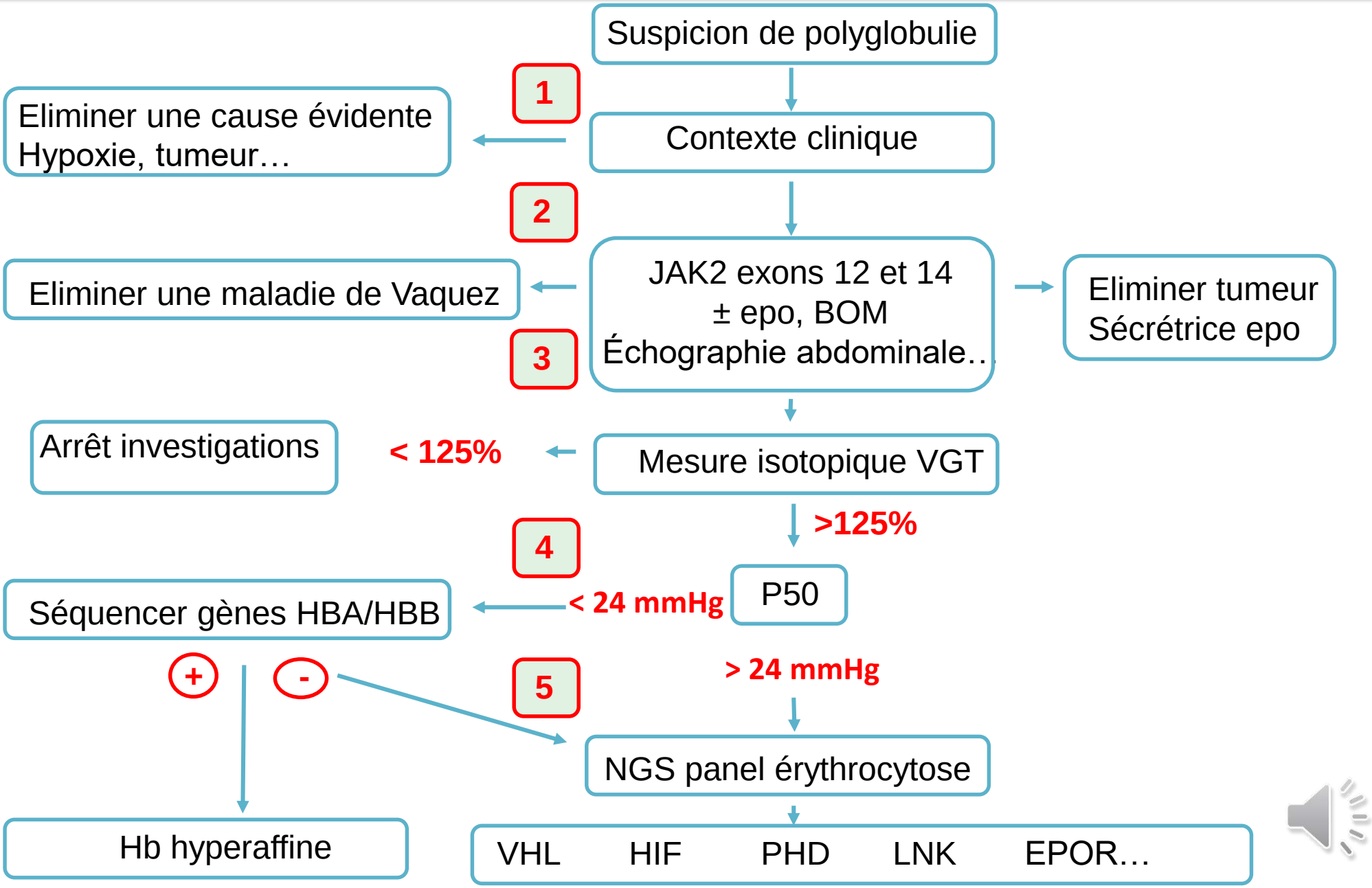
- 62 (26%) variants retrouvés parmi 241 patients avec érythrocytose
- 15% femmes/85% hommes
- Âge médian au diagnostic: 50 ans

Girodon & Gardie, données non publiées

33 (26%) variants retrouvés parmi 125 patients avec érythrocytose

Camps et al, Haematologica 2016

Polyglobulie : en pratique



Polyglobulie : démarche thérapeutique

I. Quand penser à une polyglobulie :

- sur quel paramètre ?
- à quel seuil ?

II. Quelle priorité ?

III. Quel bilan effectuer ? Dans quel ordre ?

IV. Les polyglobulies JAK2 <0

V. Prise en charge ?

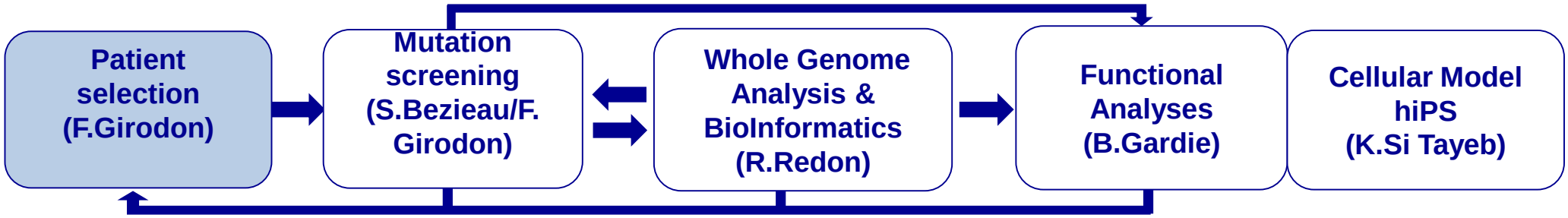
Prise en charge (1)

- Toujours essayer de corriger les FdR cardiovasculaires
- Aspirine faible dose si pas de contre indication
- Évaluer le risque de thrombose
- Réalisation de saignées si :
  - Les symptômes sont liés à l'hyperviscosité (vertiges, dyspnée, angor)
  - Ou ATCD personnel thrombose
  - Ou patient asymptomatique mais ATCD familial thrombose avec même anomalie
  - Ht cible? À adapter aux symptômes/tolérance (50-52% ?)
  - si Hb hyperaffine (adaptation physiologique)
- Paragangliomes et phéochromocytomes rapportés chez patients avec mutations HIF2a et VHL → consultation oncogénétique recommandée
- HTAP surtout VHL R200W, et HIF2a
- Saignées et aspirine sans effet sur l'incidence des thromboses dans la polyglobulie de Chuvash: Bénéfice du Ruxolitinib ?

Prise en charge (2)

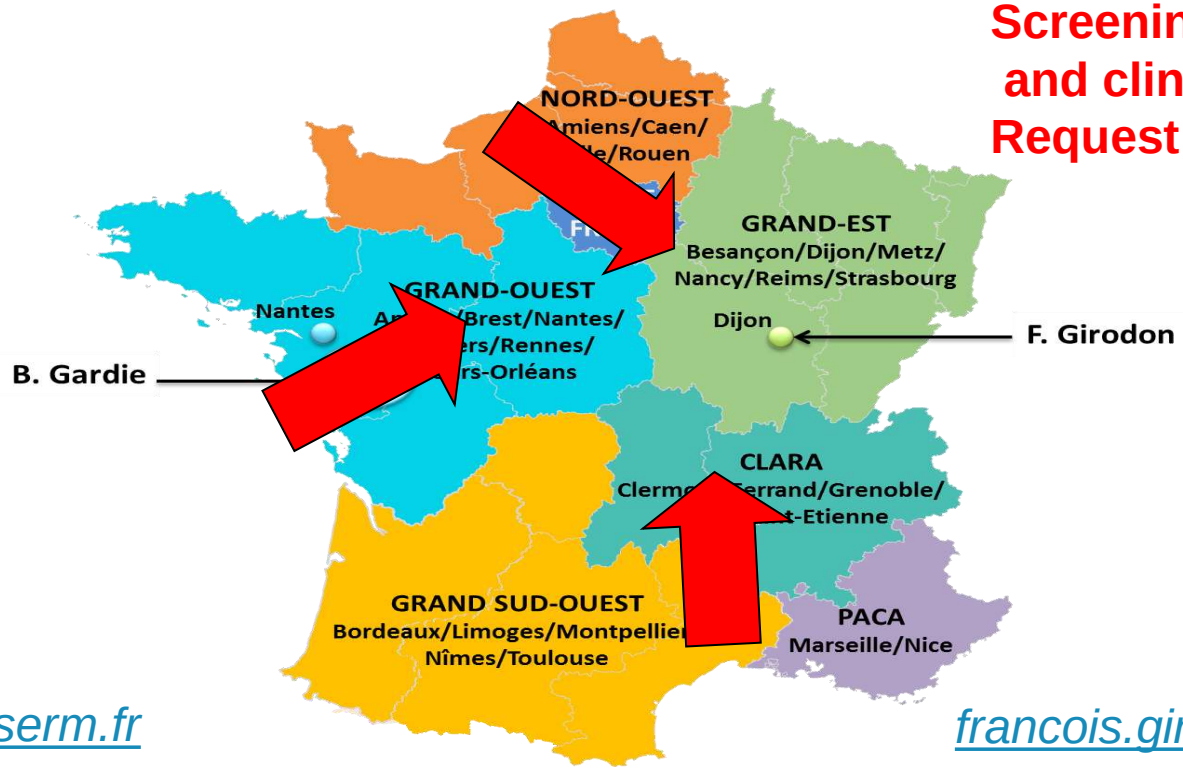
- **Cas particulier de la grossesse :**
  - **Peu de publication (*McMullin Mf British Journal of Haematology, 2015*)**
  - **aspirine faible dose, remplacé par HBPM 1 mois avant accouchement et post partum ±saignées**
  - **n=12 grossesses chez 9 femmes; une mort *in utero* à 11 semaines (grossesse gémellaire)**

Genomics Research for hereditary Erythrocytosis and related Diseases (GenRED)



1 Request

Screening of the biological and clinical data : is the Request relevant ?



betty.gardie@inserm.fr

francois.girodon@chu-dijon.fr

European Congenital Erythrocytosis Consortium *(ECE-C)*

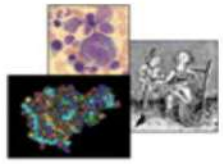
www.erythrocytosis.org

MPN & MPNr | EuroNet

MyeloProliferative Neoplasms & related diseases • European Network

GARDIE: WELCOME TO THE PRIVATE AREA | PERSONAL DATA | CHOOSE PATIENT | NEW PATIENT | LOGOUT

Background



Initiated 2004 as national registry in Germany (PV-ERY-KA 03) by Holger Cario

Web-based International database developed 2005 by ML. Ribeiro and C. Bento, Hematology Unit, Centro Hospitalar de Coimbra, Portugal

Objectives

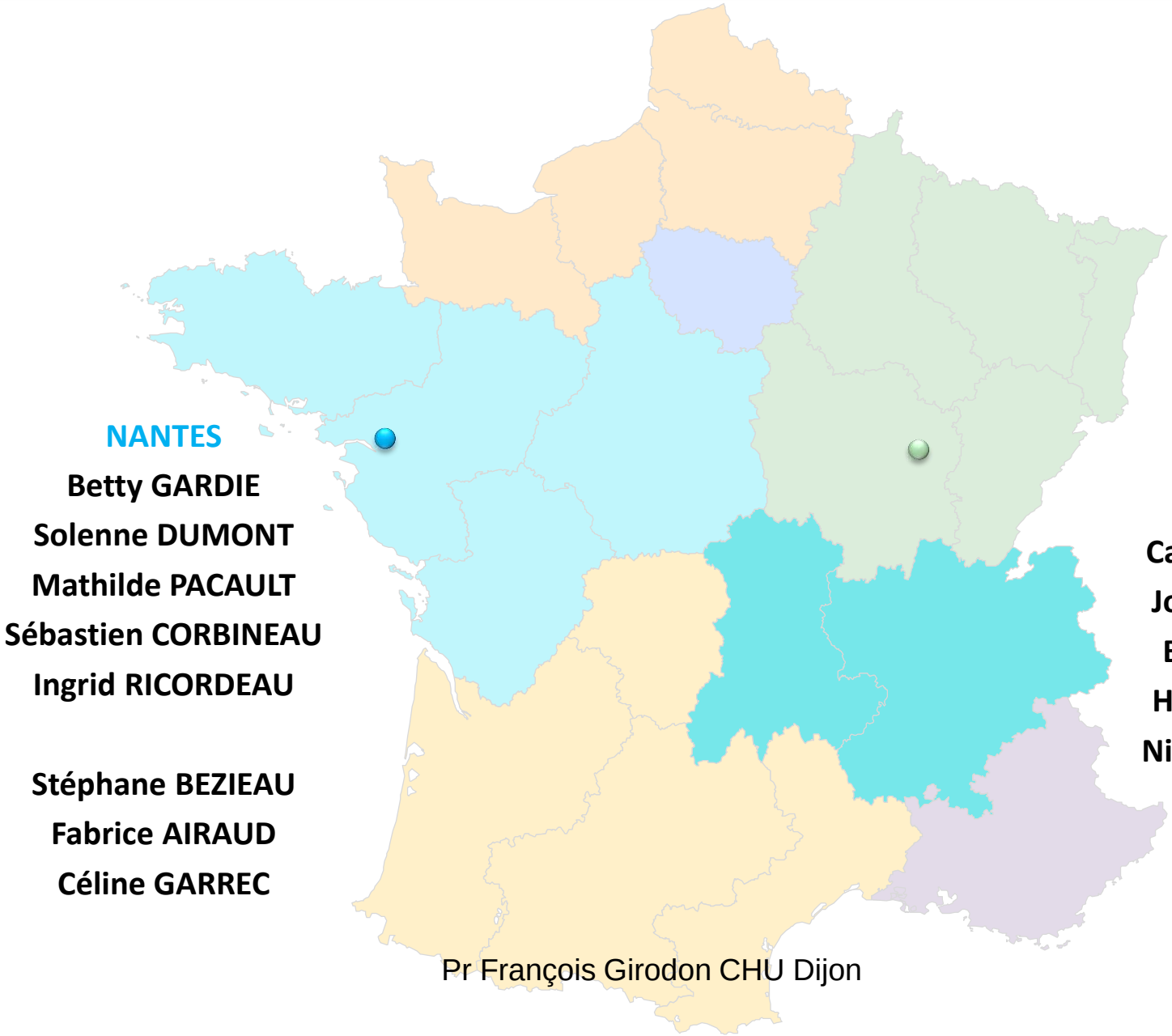
- Prospective registration and data collection of patients with congenital or idiopathic erythrocytosis (priority for patients with defined genetic cause).
- Prospective registration and data collection of patients with polycythemia vera with rare somatic JAK2 mutation (i.e. exclusion of patients with only JAK2 V617F mutation).
- Characterisation of these diseases by clinical examination, hematological, biochemical, and molecular genetic analyses.
- Prospective data collection on clinical course, treatment, complications, and on secondary pathophysiologic changes due to erythrocytosis.

Curators

Celeste Bento, Centro Hospitalar e Universitário de Coimbra, Portugal
Holger Cario, University Medical Center Ulm, Germany
Mary Frances McMullin, Belfast City Hospital, Queen's University Belfast, UK
François Girodon, Centre Hospitalier Universitaire de Dijon, France

Pr François Girodon CHU Dijon

Remerciements



NANTES

Betty GARDIE

Solenne DUMONT

Mathilde PACAULT

Sébastien CORBINEAU

Ingrid RICORDEAU

Stéphane BEZIEAU

Fabrice AIRAUD

Céline GARREC

DIJON

Bernard ARAL

Carmen GARRIDO

Johanna CHLUBA

Benoit PRUVOT

Hugo COMPARIO

Niloufar BEHEEHTI

Pr François Girodon CHU Dijon