

2023-2024

THÈSE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en HEMATOLOGIE

La thrombose chez les patients présentant une polyglobulie secondaire à une hémoglobine hyperaffine pour l'oxygène : présentation clinique et facteurs de risque

Thrombosis in patients with erythrocytosis
due to high oxygen affinity hemoglobin
variants: clinical presentation and risk factors

LALOI Marie

Né le 02/06/1997 à AMIENS (80)

Sous la direction de M. le Professeur Corentin ORVAIN

Membres du jury

Madame le Professeur Mathilde HUNAULT-BERGER | Présidente

Monsieur le Professeur Corentin ORVAIN | Directeur

Madame le Professeur Valérie UGO | Membre

Madame le Professeur Aline SCHMIDT | Membre

Monsieur le Professeur Damien LUQUE-PAZ | Membre

Soutenue publiquement le :
18 novembre 2024

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussignée Marie LALOI
déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiante le **31/10/2024**

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu (e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité. Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré (e) et méprisé(e) si j'y manque ».

LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

Doyen de la Faculté : Pr Cédric ANNWEILER

Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie : Pr
Sébastien FAURE

Directeur du département de médecine : Pr Vincent DUBEE

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	PHYSIOLOGIE	Médecine
ANGOULVANT Cécile	MEDECINE GENERALE	Médecine
ANNWEILER Cédric	GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT	Médecine
ASFAR Pierre	REANIMATION	Médecine
AUBE Christophe	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
AUGUSTO Jean-François	NEPHROLOGIE	Médecine
BAUFRETON Christophe	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
BELLANGER William	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELONCLE François	REANIMATION	Médecine
BIERE Loïc	CARDIOLOGIE	Médecine
BIGOT Pierre	UROLOGIE	Médecine
BONNEAU Dominique	GENETIQUE	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
BOURSIER Jérôme	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
BOUVARD Béatrice	RHUMATOLOGIE	Médecine
BRIET Marie	PHARMACOLOGIE	Médecine
CAMPONE Mario	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE	Médecine
CASSEREAU Julien	NEUROLOGIE	Médecine
CLERE Nicolas	PHARMACOLOGIE / PHYSIOLOGIE	Pharmacie
COLIN Estelle	GENETIQUE	Médecine
CONNAN Laurent	MEDECINE GENERALE	Médecine
COPIN Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
COUTANT Régis	PEDIATRIE	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	PHYSIOLOGIE	Médecine
CRAUSTE-MANCIET Sylvie	PHARMACOTECHNIE HOSPITALIERE	Pharmacie
DE CASABIANCA Catherine	MEDECINE GENERALE	Médecine
DERBRE Séverine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
DESCAMPS Philippe	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
D'ESCATHA Alexis	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine

DINOMAS Mickaël	MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION	Médecine
DUBEE Vincent	MALADIES INFECTIEUSES ET TROPICALES	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
DUVERGER Philippe	PEDOPSYCHIATRIE	Médecine
EVEILLARD Matthieu	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
FAURE Sébastien	PHARMACOLOGIE PHYSIOLOGIE	Pharmacie
FOURNIER Henri-Dominique	ANATOMIE	Médecine
FOUQUET Olivier	CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE	Médecine
FURBER Alain	CARDIOLOGIE	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	PNEUMOLOGIE	Médecine
GOHIER Bénédicte	PSYCHIATRIE D'ADULTES	Médecine
GUARDIOLA Philippe	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
GUILET David	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
HUNAUT-BERGER Mathilde	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
JEANNIN Pascale	IMMUNOLOGIE	Médecine
KAZOUR François	PSYCHIATRIE	Médecine
KEMPF Marie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE	Médecine
LACOEUILLE FRANCK	RADIOPHARMACIE	Pharmacie
LACCOURREYE Laurent	OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE	Médecine
LAGARCE Frédéric	BIOPHARMACIE	Pharmacie
LANDREAU Anne	BOTANIQUE/ MYCOLOGIE	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	ANESTHESIOLOGIE-REANIMATION	Médecine
LEBDAI Souhil	UROLOGIE	Médecine
LEGENDRE Guillaume	GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE	Médecine
LEGRAND Erick	RHUMATOLOGIE	Médecine
LEMEE Jean-Michel	NEUROCHIRURGIE	Médecine
LERMITE Emilie	CHIRURGIE GENERALE	Médecine
LEROLLE Nicolas	REANIMATION	Médecine
LIBOUBAN Hélène	HISTOLOGIE	Médecine
LUQUE PAZ Damien	HEMATOLOGIE BIOLOGIQUE	Médecine
MARCHAIS Véronique	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Pharmacie
MARTIN Ludovic	DERMATO-VERERELOGIE	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT ET DE LA REPRODUCTION	Médecine
MENEI Philippe	NEUROCHIRURGIE	Médecine
MERCAT Alain	REANIMATION	Médecine
ORVAIN Corentin	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
PAISANT Anita	RADIOLOGIE	Médecine
PAPON Nicolas	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie

PASSIRANI Catherine	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
PELLIER Isabelle	PEDIATRIE	Médecine
PETIT Audrey	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
PICQUET Jean	CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE	Médecine
PODEVIN Guillaume	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
PROCACCIO Vincent	GENETIQUE	Médecine
PRUNIER Delphine	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
PRUNIER Fabrice	CARDIOLOGIE	Médecine
PY Thibaut	MEDECINE GENERALE	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	MEDECINE GENERALE	Médecine
REYNIER Pascal	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
RIOU Jérémie	BIostatistique	Pharmacie
RINEAU Emmanuel	ANESTHESIOLOGIE REANIMATION	Médecine
RIQUIN Elise	PEDOPSYCHIATRIE ; ADDICTOLOGIE	Médecine
RODIEN Patrice	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
ROQUELAURE Yves	MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
ROUSSEAU Audrey	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROUSSEAU Pascal	CHIRURGIE PLASTIQUE, RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE	Médecine
ROUSSELET Marie-Christine	ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES	Médecine
ROY Pierre-Marie	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
SAULNIER Patrick	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
SERAPHIN Denis	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
SCHMIDT Aline	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
TESSIER-CAZENEUVE Christine	MEDECINE GENERALE	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	PNEUMOLOGIE	Médecine
UGO Valérie	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
URBAN Thierry	PNEUMOLOGIE	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	PEDIATRIE	Médecine
VENARA Aurélien	CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie-Claire	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
VERNY Christophe	NEUROLOGIE	Médecine
WILLOTEAUX Serge	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

AMMI Myriam	CHIRURGIE VASCULAIRE ET THORACIQUE	Médecine
BAGLIN Isabelle	CHIMIE THERAPEUTIQUE	Pharmacie

BASTIAT Guillaume	BIOPHYSIQUE ET BIOSTATISTIQUES	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	IMMUNOLOGIE	Médecine
BEGUE Cyril	MEDECINE GENERALE	Médecine
BELIZNA Cristina	MEDECINE INTERNE	Médecine
BENOIT Jacqueline	PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BERNARD Florian	ANATOMIE	Médecine
BESSAGUET Flavien	PHYSIOLOGIE PHARMACOLOGIE	Pharmacie
BLANCHET Odile	HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION	Médecine
BOISARD Séverine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
BOUCHER Sophie	ORL	Médecine
BRIET Claire	ENDOCRINOLOGIE, DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES	Médecine
BRILLAND Benoit	NEPHROLOGIE	Médecine
BRIS Céline	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
BRUGUIERE Antoine	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE	Médecine
CHABRUN Floris	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Pharmacie
CHAO DE LA BARCA Juan- Manuel	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
CHOPIN Matthieu	MEDEECINE GENERALE	
CODRON Philippe	NEUROLOGIE	Médecine
DEMAS Josselin	SCIENCES DE LA READAPTATION	Médecine
DESHAYES Caroline	BACTERIOLOGIE VIROLOGIE	Pharmacie
DOUILLET Delphine	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
FERRE Marc	BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	PHYSIOLOGIE	Médecine
GHALI Maria	MEDECINE GENERALE	Médecine
GUELFF Jessica	MEDECINE GENERALE	Médecine
HADJ MAHMOUD Dorra	IMMUNOLOGIE	Pharma
HAMEL Jean-François	BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE	Médicale
HAMON Cédric	MEDECINE GENERALE	Médecine
HELESBEUX Jean-Jacques	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	BIOTECHNOLOGIE	Pharmacie
HINDRE François	BIOPHYSIQUE	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	MEDECINE GENERALE	Médecine
KHIATI Salim	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE	Médecine
LEFEUVRE Caroline	BACTERIOLOGIE ; VIROLOGIE	Médecine
LEGEAY Samuel	PHARMACOCINETIQUE	Pharmacie
LEPELTIER Elise	CHIMIE GENERALE	Pharmacie
LETOURNEL Franck	BIOLOGIE CELLULAIRE	Médecine
MABILLEAU Guillaume	HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE	Médecine
MALLET Sabine	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
MAROT Agnès	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE MEDICALE	Pharmacie
MESLIER Nicole	PHYSIOLOGIE	Médecine
MIOT Charline	IMMUNOLOGIE	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	PHILOSOPHIE	Médecine

NAIL BILLAUD Sandrine	IMMUNOLOGIE	Pharmacie
PAILHORIE Hélène	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE	Médecine
PAPON Xavier	ANATOMIE	Médecine
PASCO-PAPON Anne	RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE	Médecine
PENCHAUD Anne-Laurence	SOCIOLOGIE	Médecine
PIHET Marc	PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE	Médecine
PIRAUX Arthur	OFFICINE	Pharmacie
POIROUX Laurent	SCIENCES INFIRMIERES	Médecine
RONY Louis	CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE	Médecine
ROGER Emilie	PHARMACOTECHNIE	Pharmacie
SAVARY Camille	PHARMACOLOGIE-TOXICOLOGIE	Pharmacie
SCHMITT Françoise	CHIRURGIE INFANTILE	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	PHARMACOGNOSIE	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	PHARMACIE CLINIQUE ET EDUCATION THERAPEUTIQUE	Pharmacie
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	MEDECINE GENERALE	Médecine
VIAULT Guillaume	CHIMIE ORGANIQUE	Pharmacie

AUTRES ENSEIGNANTS

ATER		
BARAKAT Fatima	CHIMIE ANALYTIQUE	Pharmacie
ATCHADE Constantin	GALENIQUE	Pharmacie
PRCE		
AUTRET Erwan	ANGLAIS	Santé
BARBEROUSSE Michel	INFORMATIQUE	Santé
COYNE Ashley	ANGLAIS	Santé
O'SULLIVAN Kayleigh	ANGLAIS	Santé
RIVEAU Hélène	ANGLAIS	
PAST-MAST		
AUBRUCHET Hélène		
BEAUVAIS Vincent	OFFICINE	Pharmacie
BRAUD Cathie	OFFICINE	Pharmacie
CAVAILLON Pascal	PHARMACIE INDUSTRIELLE	Pharmacie
DILÉ Nathalie	OFFICINE	Pharmacie
GUILLET Anne-Françoise	PHARMACIE DEUST PREPARATEUR	Pharmacie
MOAL Frédéric	PHARMACIE CLINIQUE	Pharmacie
CHAMPAGNE Romain	MEECINE PHYSIQUE ET READAPTATION	Médecine
KAASSIS Mehdi	GASTRO-ENTEROLOGIE	Médecine
GUITTON Christophe	MEDECINE INTENSIVE-REANIMATION	Médecine
LAVIGNE Christian	MEDECINE INTERNE	Médecine
PICCOLI Giorgia	NEPHROLOGIE	Médecine

POMMIER Pascal	CANCEROLOGIE-RADIOTHERAPIE	Médecine
SAVARY Dominique	MEDECINE D'URGENCE	Médecine
PLP		
CHIKH Yamina	ECONOMIE-GESTION	Médecine

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Au Professeur Mathilde Hunault-Berger, je vous remercie de m'avoir fait l'honneur de présider mon jury de thèse. Vos enseignements m'ont été très précieux tout au long de mon internat. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur Corentin Orvain, merci de m'avoir proposé ce travail de thèse dans lequel je me suis épanouie. Merci de m'avoir fait confiance. Merci de ton encadrement bienveillant grâce auquel je donne le meilleur de moi-même.

Au Professeur Aline Schmidt, vous me faites l'honneur de juger ce travail. Merci pour vos enseignement et vos conseils précieux tout au long de mon internat.

Au Professeur Valérie Ugo, vous me faites l'honneur de juger mon travail. Soyez assurée de ma reconnaissance et de mon profond respect.

Au Professeur Damien Luque-Paz, tu me fais l'honneur de juger mon travail. Merci pour tes enseignements.

Au service d'hématologie du CHU d'Angers :

A l'ensemble des médecins du service d'hématologie du CHU d'Angers, merci pour tout ce que vous m'avez appris. Sylvain et Jonathan, j'admire les médecins que vous êtes. Christopher, tu m'as encadrée pendant une année entière lorsque j'étais une interne débutante, merci pour tes enseignements bienveillants.

Marianne, t'avoir comme co-interne puis comme cheffe a été un bonheur, merci pour tous les rires et pour ce que tu m'as appris. Profite bien de ton voyage, tu vas me manquer.

Aux équipes paramédicales de Siguier, de l'HDJ, de Harvey. Merci pour votre bonne humeur et votre gentillesse. C'est un plaisir de travailler avec vous.

Aux médecins rencontrés lors de mes stages :

Je remercie pour leurs enseignements tous les médecins des services de maladies infectieuses du CHU d'Angers, d'hématologie du CHU de Rennes et du laboratoire d'hématologie du CHU d'Angers.

Aux médecins du service de réanimation du CH de Laval, vous cultivez votre savoir et votre différence d'une manière rare. J'ai beaucoup appris à vos côtés.

A mes co-internes hématologues :

Carole, je ne pouvais pas rêver mieux comme interne de la promotion précédente ! Merci pour ta bonne humeur et la façon dont tu racontes si parfaitement les histoires.

Agathe, Lucas, Clémentine, Paul, Hortense, nous formons une chouette équipe ! Je n'ai que des bons souvenirs avec vous, de nos rodéos automobiles pour faire l'aller-retour à Tours aux apéros chez Marianne, en passant par les midis fous-rires à l'internat. Votre soutien tout au long de l'internat a été très important pour moi.

REMERCIEMENTS

Aux internes croisés en hématologie et ailleurs :

Juliette, merci pour ta philosophie, ton calme, ta culture, ta gentillesse. J'espère qu'un jour je réussirai mettre d'aussi bons coup-droits que toi au tennis !

Hugo, merci pour ta bonne humeur.

Adja et Eléonore, mes rhumatologues préférées, les moments passés ensembles ont toujours été des moments de joie.

Bertrand, Nicolas, Antoine, Amélie, ce fut un semestre mémorable à vos côtés !

A mes co-internes du labo, Julien, Geoffrey et Paul, aucune pause café n'égale celles passées à s'intruire sur les stages « Jagouar ». Vous êtes les plus cools des biologistes !

Mathilde, Anne-Marie, Ondine, Charlotte, Raphaël, Juliette, Madeleine, la fine équipe du SMIT, merci pour les super moments passés ensemble dans le bureau des avis ou autour d'une partie de billard. C'est grâce à vous que j'ai débuté ma carrière dans le babyfoot.

A mes co-internes de réanimation de Laval, Lucie et Ludmilla, ces 6 mois avec vous ont passé beaucoup trop vite. Et vive les déjeuners table de pique-nique/bronzette (toujours avec la casquette Mayenne !)

Baptiste, mon binôme de babyfoot, je le sais, un jour nous battons Lucas !

Valentine, Julien, Clothilde, c'était un plaisir de travailler avec vous.

A mes cointernes rennais, Youssra, Oumayma, Charleen, Soukayna, Samuel, Jules et Anouar, j'ai beaucoup aimé travailler avec vous. En France ou au Maroc, nous nous reverrons !

Aux Amiénois :

A Fany, je ne compte plus nos aventures, que ce soit le nombre de verres bus ensembles, les voyages, cet anniversaire à Disneyland que tu m'avais offert et qui m'a tant fait plaisir, merci de me faire rire avec tes blagues pourries et de toujours voir le positif dans les aléas de la vie.

A Anays, nous nous comprenons si bien malgré la distance que met la vie entre nous. J'ai hâte de te voir plus souvent durant cette année de Master 2, et de voir grandir Rémy (mais pas trop vite quand même).

A Amandine, j'ai adoré ces années d'externat passées ensembles. Merci pour l'oreille attentive que tu as toujours été dans les moments difficiles, merci pour toutes nos discussions et pour le coaching sportif.

A mes amis de l'externat, Clément, Thomas, Lucile. Merci pour tous ces moments passés ensemble. Je chéris ces souvenirs de jeunesse. C'était n'importe quoi, c'était parfait.

REMERCIEMENTS

A ma famille :

A ma belle famille, merci de m'avoir accueilli avec autant de bienveillance parmi vous. Merci Véronique de toujours nous attendre avec une part de quiche, même à 23h, le vendredi soir sur l'île de Ré. Merci Philippe de venir nous aider à Angers et d'avoir un jour écumé les agences immobilières angevines avec moi. Merci pour votre humour et votre bonne humeur.

A mes beaux-frères et mes belles-sœurs et leurs enfants, merci pour les bons moments passés ensemble, de notre journée wake-board maritime à la boue du Hellfest.

A mes parents, Bruno et Marie-Pierre, merci pour tout l'amour que vous m'avez donné. Grâce à lui je vous sais toujours tout près, même à des centaines de kilomètres, et je sais que je pourrai toujours compter sur vous. Merci d'avoir toujours souhaité et aidé ma réussite, mais surtout mon bonheur. Je vous aime.

A Elsa, je remercie la vie de nous avoir toujours gardé proches, de nos jeux d'enfants à notre vie d'adulte. Merci de m'écouter, de toujours essayer de me comprendre et de m'aider. Je t'aime.

A Mathieu, mon Amour, les mots ne sont plus assez riches pour décrire tout ce que je ressens pour toi. Merci de ton incroyable soutien. Tu es une personne exceptionnelle. Je veux continuer à découvrir le monde à tes côtés, le près et le lointain, le simple et le complexe, découvrir encore mille musiques ensemble, danser sur du Dire Straits ou du Prodigy, bref, vieillir à tes côtés. Je t'aime.

Liste des abréviations

[illegible]

Plan

SERMENT D'HIPPOCRATE

CONTEXTE

OBJECTIFS

ABSTRACT

INTRODUCTION

METHODS

1. **Search strategy**
2. **French cohort of individuals with HOAH variants**
3. **Data collection**
4. **Statistical analysis**

RESULTS

1. **Studies included**
2. **Patient characteristics**
3. **Thrombotic complications**
4. **Hyperviscosity symptoms**
5. **External validation in the French cohort**

DISCUSSION

CONCLUSION

ACKNOWLEDGMENTS

AUTHORSHIP CONTRIBUTIONS

DISCLOSURE OF CONFLICT OF INTEREST

BIBLIOGRAPHY

FIGURE LEGEND

TABLE LEGEND

TABLE DES MATIERES

SUPPLEMENTAL DATA

CONTEXTE

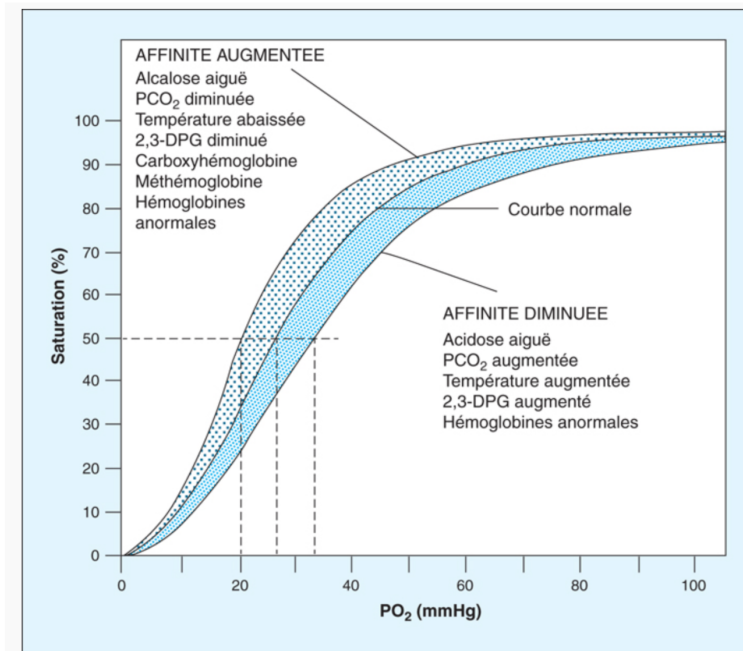
Physiopathologie

La molécule d'hémoglobine

La molécule d'hémoglobine est un tétramère possédant deux sous-unités de type alpha (α_1 et α_2) et deux sous-unités de type beta (β_1 et β_2) globine. [1] Chaque sous-unité est constituée d'une chaîne polypeptidique de globine, repliée sur elle-même en 8 hélices (A à H).[2] Proche de la surface de chaque sous-unité se trouve une poche à hème, contenant une molécule d'hème et un atome de fer. C'est sur les hèmes que sont fixés les atomes d'oxygène dans la forme oxyhémoglobine.

Par le biais d'une coopération entre les sous-unités de globine, l'hémoglobine peut évoluer entre ses deux conformations stables : la forme oxyhémoglobine, relâchée (R) qui est très affine pour l'oxygène, et la forme déoxyhémoglobine, tendue (T) qui est moins affine.[3]

Lorsqu'une sous-unité fixe un atome d'oxygène, l'affinité des autres sous-unités pour l'oxygène augmente, ce qui explique la forme sigmoïdale de la courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine, ou courbe de Barcroft, représentée ci-dessous.[4] Ce phénomène est dit allostérique.



Courbe de dissociation de l'hémoglobine - Courbe de Barcroft

A support to biological validation of oxygenation parameters , Maud Godignon, Ann Biol Clin 2017

L'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène augmente dans un milieu riche en oxygène, et diminue dans un milieu pauvre en oxygène, ce qui permet la captation, le transport et la délivrance de l'oxygène aux tissus. L'augmentation du CO_2 est à l'origine d'une baisse du pH par libération d'ions H^+ . L'hémoglobine fait alors action de tampon et fixe les cations dans sa structure déoxygénée. En libérant les ions H^+ , l'hémoglobine passe en forme oxygénée (effet Bohr).[2]

D'autres facteurs influencent l'affinité de l'hémoglobine pour l'oxygène, tels que le pH, la température du milieu, ainsi que la présence de 2,3-diphosphoglycérate (2,3-DPG).[3]

Le 2,3-DPG est un polyanion régulateur allostérique qui stabilise la molécule de déoxyhémoglobine lorsqu'il se fixe dans sa cavité centrale. Il est éjecté de la forme oxyhémoglobine.

Les contacts $\alpha_1\beta_2$ et $\alpha_2\beta_1$ sont ceux subissant le plus de modifications au moment de la fixation de l'oxygène, tandis que les contacts $\alpha_1\beta_1$ et $\alpha_2\beta_2$ sont les plus stables.[5]

D'autres régions jouent des rôles fonctionnels essentiels : les résidus entourant l'hème et les sites où se fixent les ligands régulateurs comme le 2,3-DPG.

La polyglobulie

La polyglobulie se définit comme une augmentation de la masse sanguine supérieure à 125% des valeurs théoriques définies selon l'âge et la masse corporelle, associée le plus souvent à une élévation de l'hématocrite (Hct) et/ou de l'hémoglobine (Hb). Dans le cas de la polyglobulie de Vaquez, l'OMS définit en 2022 des seuils d'hémoglobine et d'hématocrite respectivement supérieurs à 16.5 g/dL et 49% chez l'homme et supérieurs à 16.0 et 48% chez la femme comme évocateurs de polyglobulie. Dans le cas d'un hématocrite supérieur à 60% chez l'homme et 56% chez la femme, la polyglobulie est certaine sans nécessité de mesurer la masse sanguine.[6]

Sur la base de la physiopathologie, les polyglobulies peuvent être classées comme étant d'origine primaire, dans le cas d'une anomalie des précurseurs érythroïdes à l'origine de la production accrue d'érythrocytes ; ou secondaire, dans le cas d'une sur-production d'érythrocytes liée à un facteur extrinsèque à la moelle osseuse, le plus souvent une sécrétion accrue d'érythropoïétine (EPO).

La cause la plus fréquente de polyglobulie est la polyglobulie de Vaquez, liée à une expansion clonale des précurseurs hématopoïétique par le biais d'une mutation de *JAK2* à l'origine d'une activation constitutive de la voie de signalisation JAK-STAT, normalement induite par la fixation de l'EPO sur son récepteur.

Au sein des polyglobulies sans mutation *JAK2*, on distingue les polyglobulies secondaires acquises, induites par à une sécrétion accrue d'EPO liée à une pathologie pulmonaire ou cardiaque responsable d'une hypoxie, ou par une sécrétion d'EPO autonome tumorale.

Dans le cadre des polyglobulies constitutionnelles, il existe une cause de polyglobulie primaire, liée aux mutations du gène codant pour le récepteur à l'EPO (EPOR) le rendant hypersensible à l'EPO.[7]

Les polyglobulies constitutionnelles secondaires incluent plusieurs entités incluant les mutations des gènes de la voie de signalisation de l'hypoxie (*VHL*, *HIF2A* et de *PHD2*). En situation physiologique et de normoxie, les prolyl hydroxylases PHD agissent sur HIF (hypoxia-inductible-factor ; principalement l'isoforme HIF2A) qui fixe alors VHL. Ce complexe est reconnu par l'ubiquitine ligase E3 puis dégradé dans le protéasome. En situation d'hypoxie, HIF2A n'est plus hydroxylé par PHD, il va alors activer la transcription du gène codant pour l'EPO. La polyglobulie de Chuvash est liée à la présence à l'état homozygote d'une mutation de *VHL* responsable d'une baisse de son activité de régulation négative de HIF. Différentes mutations de *HIF2A* ont été décrites dans des familles différentes, à l'origine d'une augmentation de son activité. Des mutations perte de fonction de *PHD2* ont été décrites dans des familles présentant une polyglobulie.[7,8]

Les autres causes de polyglobulie constitutionnelle comprennent les hémoglobines hyperaffines pour l'oxygène et les mutations de BPGM, le gène codant pour l'enzyme à l'origine de la présence de 2,3-DPG dans les érythrocytes. Le déficit en 2,3-BPGM est une cause de polyglobulie où l'affinité de l'Hb pour l'oxygène est augmentée tout comme dans les Hb hyperaffines.[9]

Enfin, les mutations de *PIEZO1* responsables de stomatocytose déshydratée, ainsi que les méthémoglobinémies peuvent être pourvoyeuses de polyglobulie.[8]

Hémoglobine hyperaffine pour l'oxygène

Les variants d'hémoglobine hyperaffines sont liés à des mutations des gènes *HBB*, *HBA1* et *HBA2* codant pour les chaînes beta ou alpha de globine, de transmission autosomique dominante. Elles affectent la transition de la forme hyperaffine « relâchée » (R) à la forme

hypoaffine « tendue » (T) de l'hémoglobine en favorisant la forme R. [10] La courbe de dissociation de l'oxyhémoglobine est alors décalée sur la droite. La haute affinité pour l'oxygène du variant diminue sa capacité à le délivrer aux tissus, à l'origine une hypoxie. L'activation des voies de signalisation de l'hypoxie stimule la production d'EPO et entraîne une polyglobulie secondaire.[10]

Les mutations responsables d'une augmentation de l'affinité de l'hémoglobine modifient le plus souvent des acides aminés au niveau de zones cruciales dans la transition oxy-deoxyhémoglobine. [5,11]. La zone de fixation du 2,3-DPG peut être affectée, comme dans l'Hb Syracuse [12]. La structure protéique de la poche à hème peut être modifiée (Hb Saint Nazaire [13]), tout comme les zones de contacts $\alpha_1\beta_2$ and $\alpha_2\beta_1$ (Hb Radcliffe [14]), ou le site de fixation des ions H^+ (modification le plus souvent à l'extrémité terminale de la chaîne beta comme dans l'Hb Cowtown [15]). D'autres mutations affectent néanmoins des zones moins impliquées dans la modification de conformation, et les raisons de l'apparition d'une hyperaffinité ne sont pas toujours élucidées. La transmission des mutations est autosomique dominante.[16]

Le premier variant d'hémoglobine hyperaffine pour l'oxygène a été découvert en 1966 par S. Charache, chez un patient présentant un taux d'hémoglobine à 19.9 g/dL et des signes d'angor, dont plusieurs membres de la famille présentaient une polyglobulie. Les analyses biochimiques ont permis d'identifier l'Hb Chesapeake, du nom du lieu de naissance du patient.[17]

Les variants d'hémoglobine hyper-affines sont désormais répertoriés dans la base de données « HbVar » où ils sont au nombre de 103 en 2024. Le nombre annuel de nouveau diagnostic est estimé entre 1 et 5 en moyenne dans 6 laboratoires spécialisés de Belgique et de France.[18]

Présentation clinique

Les manifestations cliniques et biologiques en lien avec une Hb hyperaffine sous forme hétérozygote sont variables. La polyglobulie n'est présente que chez 1/3 des patients.[19] Néanmoins, elle représente la cause la plus fréquente de polyglobulie constitutionnelle. La proportion de l'Hb hyperaffine par rapport à l'Hb totale varie selon la chaîne mutée : les mutations d'une chaîne alpha auront souvent moins de conséquences que celles d'une chaîne beta, en raison de la présence de 3 chaînes alpha non mutées résiduelles, contre 1 seule chaîne beta non mutée résiduelle. De la même manière, la mutation peut conférer à l'Hb hyperaffine un certain degré d'instabilité, à l'origine d'une dégradation accrue de l'Hb pathologique. Ces deux cas sont souvent responsables d'un degré de polyglobulie moins important ou d'une absence de polyglobulie, voire même d'un phénotype d'anémie hémolytique dans le cas d'une Hb instable. [3] A l'inverse, en cas de co-occurrence d'une thalassémie sur un allèle non-muté, le phénotype polyglobulique peut être plus sévère par augmentation de la proportion de chaîne mutée.

De rares cas de mutations sous forme homozygote ont été décrits, responsable d'un phénotype sévère.[10]

L'anémie fonctionnelle dépend également du degré d'affinité et de coopérativité restante entre les chaînes de globine.[3]

Les répercussions cliniques de la polyglobulie sont variables, certains patients étant asymptomatiques, d'autres présentant des signes d'hyperviscosité (céphalées, vertiges, douleurs thoraciques, acouphènes, mauvaise tolérance de l'effort) et des complications thromboemboliques graves. L'incidence des thromboses est difficile à évaluer en raison de la rareté de la pathologie. Dans une série publiée récemment, sur 41 patients suivis sur une durée moyenne de 10 ans, 24% ont présenté une complication thrombotique.[19] L'association avec une comorbidité associée à un sur-risque de thrombose accentue d'autant plus le risque

thrombotique des patients, comme chez une patiente présentant une Hb Milledgeville et une mutation hétérozygote du facteur V Leiden ayant présenté une thrombose veineuse profonde compliquée d'embolie pulmonaire. Sa fratrie, porteuse de l'Hb hyperaffine ou de la mutation du facteur V Leiden sans que les deux conditions soient associées, n'avait pas présenté de complication thrombotique.[20] L'âge étant à l'origine d'une altération de la microcirculation responsable d'une moins grande capacité d'extraction de l'oxygène par les tissus, pourrait être à l'origine d'une aggravation des symptômes liés à l'hypoxie.[3]

Méthodes diagnostiques

Le diagnostic est le plus souvent posé lors de l'exploration d'une polyglobulie inexpliquée à caractère familial. Au cours de la démarche diagnostique, il est d'abord éliminé une polyglobulie de Vaquez, par la recherche sanguine d'une mutation de *JAK2* (V617F ou de l'exon 12).

Il convient également d'éliminer les polyglobulies secondaires à une sécrétion d'EPO en lien avec une hypoxie liée à des pathologies cardiaques ou respiratoires, un tabagisme responsable de taux élevés de carboxyhémoglobine, des pathologies rénales ou à une sécrétion d'EPO tumorale. De plus, certains médicaments tels les dérivés de la testostérone [21] ainsi que les inhibiteurs de SGLT2 (glifozines) sont pourvoyeurs de polyglobulie.[22,23] Ces pathologies sont recherchées par l'interrogatoire, et des examens tels le dosage sanguin de carboxyhémoglobine, la polysmonographie et les épreuves fonctionnelles respiratoires ainsi que l'imagerie abdominale.

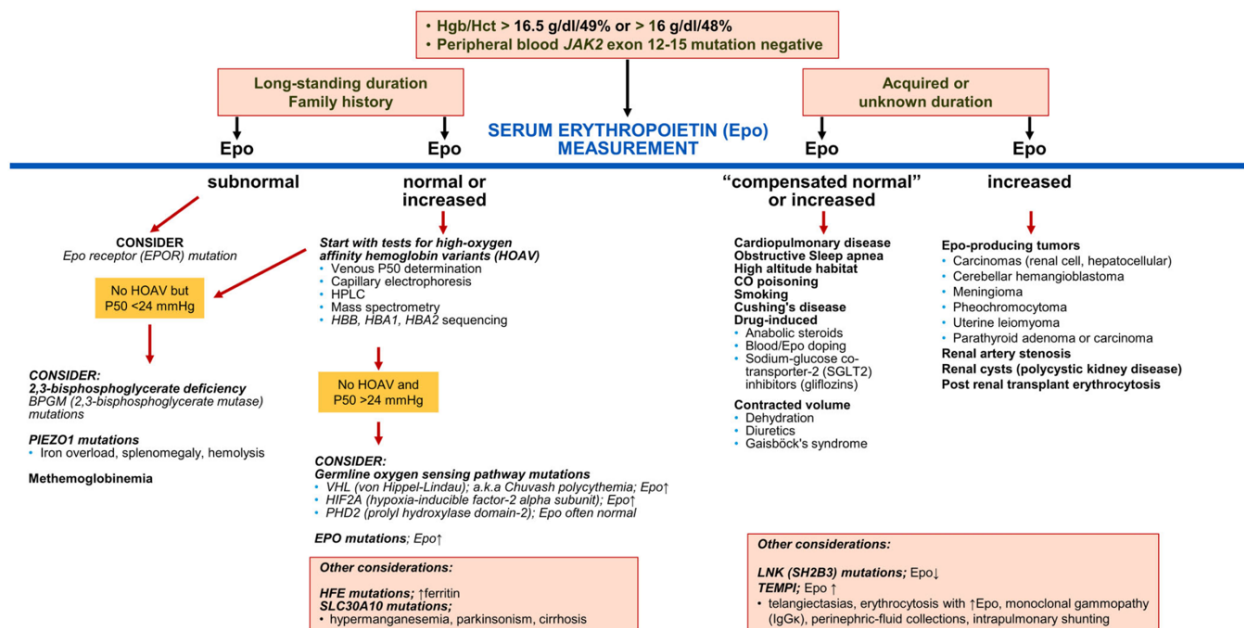
Le groupe des polyglobulies constitutionnelles comprend un large éventail de pathologies rares, dont le diagnostic parfois difficile peut être à l'origine d'une errance diagnostique. [24] L'orientation se fait par le biais du dosage de l'EPO plasmatique, qui sera normal ou élevé dans le contexte d'une Hb hyperaffine.

La mesure de la p50 est un outil de dépistage des Hb hyperaffines. Il s'agit de la pression partielle sanguine en oxygène pour laquelle 50% de l'hémoglobine est saturée en oxygène, dont la valeur est abaissée, < 24 mmHg dans la plupart des cas d'Hb hyperaffine. Sa mesure est réservée aux laboratoires possédant des automates le permettant, mais elle peut être estimée sur un examen facile d'accès et rapide : le gaz du sang veineux. Dans une large cohorte 762 patients présentant une polyglobulie idiopathique, Oliveira et al. retrouvaient une p50 < 24 mmHg dans 99% des cas d'Hb hyperaffine.[25]

Néanmoins, cette estimation n'est pas toujours conforme à la mesure de la p50. Surtout, la p50 peut être faussement normale pour plusieurs raisons : présence d'air dans la seringue, pO₂ veineuse non comprise entre 30 et 55 mmHg, réalisation par erreur d'un gaz du sang artériel.[26]

Ainsi, la normalité de la p50 ne permet pas d'exclure formellement une Hb hyperaffine et la réalisation des tests phénotypiques et le séquençage des gènes *HBB* et *HBA1* et *HBA2* est donc indiquée. Le variant hyperaffin n'est pas toujours détectable sur les tests phénotypiques, mais l'association de 4 tests (technique électrophorétique, technique de chromatographie liquide à haute pression, iso-électrofocalisation et test d'instabilité) permettait de détecter 87% des Hb hyperaffines décrites dans HbVar.[18] Le séquençage des gènes *HBB*, *HBA1* et *HBA2* confirme le diagnostic et constitue un examen crucial dans l'enquête étiologique des polyglobulies familiales, y compris en cas de normalité de la p50 et des tests phénotypiques. [8,26]

Ces données peuvent être résumées par l'algorithme diagnostique des polyglobulies sans mutation *JAK2* proposé par Gangat et al. et exposé ci-dessous.[8]



Proposition de prise en charge diagnostique d'une polyglobulie, d'après Gangat et al.[8]

Pour certains auteurs, les résultats du dosage de l'EPO et de la p50 permettent de s'affranchir des tests phénotypiques et orientent vers les gènes responsables de polyglobulie congénitale à séquencer.[7] Avec l'avènement du séquençage à haut débit, des panels de gènes comprenant les principaux gènes impliqués dans les polyglobulies congénitales ont été développés et sont d'une grande aide diagnostique en cas de polyglobulie d'origine non élucidée. [7,24]

Prise en charge thérapeutique

Il n'existe pas de recommandations consensuelles de prise en charge thérapeutique en raison du faible nombre de données dans la littérature. Afin de diminuer la viscosité sanguine et l'Hct, des saignées peuvent être proposées aux patients. Néanmoins, la polyglobulie étant un mécanisme compensateur de l'hypoxie tissulaire chez les patients atteints d'Hb hyperaffine, le risque est de favoriser un métabolisme anaérobie et d'aggraver ou de provoquer des symptômes.

Des aggravations cliniques après saignées ont été décrites dans la littérature, comme dans un cas d'Hb Zoeterwoude, où les saignées furent responsables de vertiges à l'orthostatisme sans améliorer une symptomatologie de claudication intermittente. [27] Des patients ont à l'inverse rapporté une amélioration de symptômes rattachés à la viscosité sanguine une fois les saignées débutées. [28,29]

Chez les patients asymptomatiques, il n'existe pas de données permettant d'évaluer l'intérêt des saignées dans la prévention du risque thrombotique.[10]

Certains auteurs suggèrent la réalisation de saignées pour cibler un hématokrite à 52%, pour les patients présentant des signes d'hyperviscosité, des complications thrombotiques, ou dont un membre de la famille atteint de la pathologie a présenté un épisode de thrombose.[30]

L'intérêt d'un traitement antiagrégant préventif de la thrombose n'est pas connu. De même, il n'existe pas de consensus sur la durée de traitement d'un épisode thrombotique lié à une Hb hyperaffine.[10]

Il semble nécessaire de préconiser l'arrêt du tabac chez ces patients, permettant une baisse de la carboxyhémoglobine et une augmentation de la p50, ainsi qu'une diminution du risque thrombotique associé au tabagisme.[3,31]

OBJECTIFS

Peu de données permettent de caractériser cliniquement les patients porteurs d'une hémoglobine hyperaffine pour l'oxygène. Leur évolution clinique et leur risque de présenter un épisode thrombotique sont mal connus. La recherche ciblée sur la base de données Pubmed retrouve plus de 500 résultats concernant les hémoglobines hyperaffines, comprenant majoritairement des case-report.

Par le biais d'une revue systématique de la littérature, ce travail possède plusieurs objectifs. Le premier est de mieux définir le phénotype clinique des patients porteurs d'une hémoglobine hyperaffine. Le second est d'identifier les paramètres associés à la thrombose dans cette population. Le dernier est de rechercher s'il existe des mesures prophylactiques utiles dans la prévention de la thrombose.

Thrombosis in patients with erythrocytosis due to high oxygen affinity hemoglobin variants: clinical presentation and risk factors

Running title: High oxygen affinity hemoglobin variants and thrombosis

Authors: Marie Laloi,¹ Nada Maaziz,² Victor Bobée,³ Philippe Joly,⁴ Muriel Giansily-Blaizot,⁵ Marie-Pierre Gourin,⁶ Sébastien Trouillier,⁷ Claire Barro,⁸ Charles Dumontet,⁹ Mathilde Hunault-Berger,^{1,10,11} Damien Luque-Paz,^{10,11,12} Serge Pissard,^{13,14} Frédéric Galactéros,^{13,15} François Girodon,² Patricia Aguilar-Martinez,⁵ Loïc Garcon,¹⁶ Corentin Orvain.^{1,2,3}

Affiliations: ¹Maladies du Sang, CHU d'Angers, Angers, France; ²Service d'Hématologie Biologique, CHU de Dijon, Dijon, France; ³Laboratoire d'Hématologie, CHU de Rouen, Rouen, France; ⁴Service de Biochimie et de Biologie Moléculaire, Hospices Civiles de Lyon, Lyon, France; ⁵Département d'Hématologie Biologique, CHU de Montpellier, Montpellier, France; ⁶Hématologie Clinique et Thérapie Cellulaire, CHU de Limoges, Limoges, France; ⁷Médecine Interne, CH d'Aurillac, Aurillac, France; ⁸Hématologie Biologique, CHU de Grenoble, Grenoble, France; ⁹Service d'Hématologie Biologique et d'Hémostase Clinique, Hospices Civiles de Lyon, Lyon, France; ¹⁰Fédération Hospitalo-Universitaire Grand-Ouest Acute Leukemia, FHU-GOAL; ¹¹Université d'Angers, Inserm UMR 1307, CNRS UMR 6075, Nantes Université, CRCI2NA, F-49000 Angers; ¹²Laboratoire d'Hématologie, CHU d'Angers, Angers, France; ¹³INSERM 955/Institut Mondor de Recherche Biomédicale, Laboratoire d'Excellence GR-Ex, Créteil France; ¹⁴Département de Génétique Moléculaire, Hôpital Mondor, AP-HP, Créteil, France; ¹⁵Unité des Maladies Génétiques du Globule Rouge, Centre de Référence des Pathologies du Globule Rouge, APHP, Hôpital Universitaire Henri Mondor, Créteil, France; ¹⁶Laboratoire d'Hématologie, CHU d'Amiens, Amiens, France.

Corresponding author:

Corentin Orvain, Service des Maladies du Sang, CHU Angers

4 rue Larrey, 49933 Angers Cedex 9

Email: corentin.orvain@chu-angers.fr

ABSTRACT

Introduction

High oxygen affinity hemoglobins (HOAH) can cause secondary erythrocytosis that may be responsible for thrombosis and/or hyperviscosity symptoms. The incidence of these complications is however unknown, as how to best manage them.

Methods

We conducted a systematic review of literature on patients with HOAH to better understand their clinical course while identifying variables associated with erythrocytosis-linked complications. Findings from this systematic review were confirmed in a retrospective multicentric cohort of 58 patients.

Results

We identified 677 patients with HOAH reported in the literature with a median age at diagnosis of 33 years. Erythrocytosis was observed in 82% of the patients with median hemoglobin (Hb) of 17.3 g/dL and median hematocrit (Hct) of 52%. Thrombosis at/or before diagnosis occurred in 38 patients (6.8%). After multivariable adjustment, age (odds ratio [OR]=4.20, $p<0.001$), hematocrit (OR=3.91, $p=0.008$), and congenital thrombophilia (OR=63.56 $p<0.001$) were associated with thrombosis. No statistical difference in thrombosis onset during follow-up was observed between phlebotomized patients and those who were not ($p=0.9$). Hyperviscosity symptoms were reported in 88 (16%) patients with Hct as sole independent variable associated with this manifestation (OR=3.41, $p=0.012$). There was significantly less hyperviscosity symptoms recurrence during follow-up in phlebotomized patients ($p=0.012$).

In contrast, in our validation cohort of 58 patients with a median follow-up of 59 months, age ($p=0.006$), overweight ($p=0.039$), and sleep apnea syndrome ($p=0.023$) were associated with thrombosis.

Conclusion

Hct is predictive for thrombosis in HOAH patients while phlebotomy did not reduce the risk of recurrence. More studies with systematic follow-up or with a prospective design are needed to assess the role of phlebotomy in individuals with HOAH.

INTRODUCTION

High-oxygen-affinity hemoglobins (HOAH) are rare conditions, yet the most prevalent cause of constitutional erythrocytosis [25] with 103 identified variants in the HbVar database (<http://globin.bx.psu.edu/hbvar>). In one third of patients with HOAH variant, the impairment of oxygen delivery to peripheral tissues leads to mild to severe secondary erythrocytosis.[5] Despite erythrocytosis, the majority of patients is asymptomatic.[10] Nonetheless, thrombosis and hyperviscosity symptoms can occur in patients with HOAH variants, but their actual incidence is unknown.[14] As most data derive from individual and small case series, there is no consensus on optimal therapeutic management.

Patients with polycythemia vera benefit from Hct reduction below 45% to prevent thrombosis, but it is unclear if the same Hct reduction is necessary in HOAH linked erythrocytosis.[32] On the other hand, as erythrocytosis is a compensatory mechanism to tissues hypoxia in HOAH, phlebotomy may worsened some patients symptoms.[27,33] Phlebotomies have been suggested to target Hct of 52% for patients with hyperviscosity symptoms, patients with thrombotic complication, and patients who have affected family members with thrombotic complications.[30] Others recommend to lower Hct below personalized levels so that patients are asymptomatic. It has also been suggested that antiplatelet therapy may help preventing thrombosis such as in myeloproliferative neoplasms.[30,34]

To better understand thrombosis in patients with HOAH, we conducted two distinct studies reported herein: a systematic review of literature and a retrospective multicentric study. In both these studies we focused on clinical and biological presentations, thrombotic complications, and treatment strategies at diagnosis and during follow-up.

METHODS

1. Search strategy

To conduct this review, we led a systematic search of the PubMed database with terms "hemoglobin", "variant", "high affinity", "oxygen" and "erythrocytosis". A Pubmed search with all HOAH variants described in the HbVar database was also conducted. Two reviewers (ML and CO) independently screened all identified studies. Exclusion criteria included animal studies, publications reporting hemoglobin variants other than HOAH (sickle cell disease, low oxygen affinity hemoglobins, unstable hemoglobins, hemoglobin variants of unknown clinical significance), studies lacking clinical data (at least one Hb or Hct value per patient was needed to include the article in our study; biochemical and genetic studies were excluded) and review articles focused on best diagnosis and therapeutic practices. We also excluded non-English studies, studies without full text availability, and multiple reports of the same case.

2. French cohort of individuals with HOAH variants

The second part of the study focused on HOAH carrying patients followed at 13 French institutions (Amiens, Angers, Clermont-Ferrand, Dijon, Grenoble, La Roche-sur-Yon, Lille, Limoges, Lyon, Montpellier, Poitiers, Rennes, Rouen). It is noteworthy that some patients from the French cohort may have been described in published articles included in the systematic review.

3. Data collection

We collected biological data regarding erythrocytosis (defined by Hb level above 16.5 g/dL for men and 16.0 g/dL for women or Hct level above 49% for men and 48% for women)[6], venous p50 level (<24 mmHg in case of oxygen affinity elevation), serum erythropoietin (EPO), and serum iron. P50 level assessment could have been measured or estimated with venous blood

gas. We collected clinical data regarding arterial and venous thrombosis and symptoms related to high blood viscosity at diagnosis and during follow-up if available. The following comorbidities: high blood pressure, diabetes, congenital thrombophilia (including prothrombin gene G202101A mutation, factor V Leiden mutation, antithrombin deficiency, protein S and protein C deficiencies), tobacco use, alcohol use, arteriopathy, sleep apnea syndrome, atrial fibrillation/flutter, overweight, and dyslipidemia. Data regarding pregnancy was collected among women. Phlebotomy use, therapeutic targets and efficacy, as other therapeutic strategies such as antiplatelet or anticoagulant therapies were also collected.

4. Statistical analysis

Categorical variables are presented as numbers with proportions and compared using the Chi² test or the Fisher's exact test (for small subgroups with expected values < 5). Continuous variables are presented as medians with interquartile range (IQR) and compared using the non-parametric Mann and Whitney or Kruskal-Wallis tests, as appropriate. Variables associated with thrombosis were analyzed by univariate and multivariable logistic regression analysis. Results were all expressed as odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI). All tests were two-sided with a significant level $p < 0.05$. Statistical analyses were performed with R (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; <http://www.r-project.org>).

RESULTS

1. Studies included

The search identified 780 articles of which 552 were assessed for eligibility after removal of duplicates. After removal of 141 articles lacking clinical or biological data, 88 articles describing hemoglobin variants without high oxygen affinity, 24 non-human hemoglobin variants, 10 reviews, 17 articles not published in English, 6 articles without affinity studies processed, 7 articles concerning patients described in a previous article included in the study, 6 articles whose full text was not available, and 3 gamma chain variants, we included 250 articles in our study. In the event of multiple case reports in one single publication, every patient was added individually to the database used for the analysis. With this method, a total of 677 reports were included for analysis (**Figure 1**).

The articles identified for analysis were published between 1966 and 2024 in 31 countries and described 133 different variants. With 229 patients described, the United States of America is the country where the most HOAH variants were diagnosed (**Figure 2**). The most frequent variant was Hb San Diego (37 patients in 16 studies, representing 5.5% of the total patients), followed by Hb Johnstown (27 patients in 7 studies, representing 4% of the total patients) and Hb Malmö (24 patients in 9 studies, representing 3.5% of the total patients). The characteristics of the studies included are detailed in **Table I**.

2. Patient characteristics

We identified 677 patients with HOAH reported in the literature with a median age at diagnosis of 33 years (interquartile range [IQR]: 21-51) with 55% males and 45% females. Patient characteristics at diagnosis are detailed in **Table II** and **Supplementary table S1**.

We recorded 546 (81%) beta-chain and 124 (19%) alpha-chain variants. HOAH was present at heterozygous state in 661 (98%) patients and the variant was considered stable in 187 (76%) patients.

Erythrocytosis was observed in 82% of the patients with median Hb of 17.3 g/dL (IQR: 16.0-18.8) and median Hct of 52% (IQR: 48.0-56.0). Median erythropoietin serum level was 12 UI/L (IQR: 8.0-22.0) while median p50 was 17.0 mmHg (IQR: 13.6-20.0).

Diabetes (17 patients, 5%), high blood pressure (28 patients, 8%), tobacco use (43 patients, 20%), dyslipidemia (8 patients, 2.3%), congenital thrombophilia (9 patients, 2.6%) were concomitant conditions noted in some patients. Splenomegaly was reported in 13 patients (4.5% ; 8 with co-existing β -thalassemia and 1 with homozygous slightly unstable HOAH) and hepatomegaly in 10 (3.4%) patients. Pregnancy occurred in 129 (82%) of women with safe delivery for 121 (96%) of them. For 517 (91%) patients there was at least one family member known as carrying the same HOAH, with median number of family members of 3 (2-6).

3. Thrombotic complications

Thrombosis at diagnosis occurred in 38 patients (6.8%), with 30 (61.2%) venous thrombosis (VT; 16 deep VT, 7 pulmonary embolisms, 3 superficial VT, 2 retinal vein occlusions, 1 temporal vein occlusion and 1 cerebral VT) and 19 (38.8%) arterial thrombosis (6 strokes, 7 myocardial infarctions, 4 transient ischemic attacks, 1 acute leg arterial occlusion and 1 renal artery obstruction).

In univariate analysis, age (55 years [IQR: 40-65] versus 32 years [IQR: 20-49], $p<0.001$), male gender (71% versus 53%, $p=0.036$), arterial hypertension (23% versus 7%, $p=0.013$), thrombophilia, (22% versus 1.3%, $p<0.001$; heterozygous factor V Leiden mutation [FVL] and heterozygous protein S [PS] deficiency), Hb (18.3 g/dL [IQR: 17.6-19.8] versus 17.2 g/dL [15.9-

18.9], $p=0.002$), and Hct (56% [IQR: 53-62] versus 52% [IQR 48-57], $p<0.001$) were associated with increased thrombosis (**Table II and Figure 3**).

After multivariable logistic regression, age (odds ratio [OR]=4.20, $p<0.001$), hematocrit (OR=3.91, $p=0.008$), and constitutional thrombophilia (OR=63.56 $p<0.001$) were associated with thrombosis (**Figure 4**).

Antiplatelet therapy was initiated in 45 patients (27%) and anticoagulant therapy in 25 patients (14%). Phlebotomy was started in 130 patients (29%) with missing data for 222 patients. Follow-up was available in 127 patients (18.7%).

Among the 122 patients for whom follow-up data regarding thrombosis was available, 12 (9.8%) developed thrombosis during follow-up. Thrombophilia was significantly higher in this population: 3 patients (25%; heterozygous prothrombin gene G202101A and FVL mutations, heterozygous PS deficiency) versus 3 patients (3.6%; heterozygous FVL mutations) without thrombosis ($p=0.025$). Hypertension was also significantly higher in this population: 5 patients (42%) versus 13 patients (14%) without new-onset thrombosis ($p=0.031$). Patients with thrombosis during follow-up were more likely to receive anticoagulants (5 patients [42%] versus 12 patients [15%] without thrombosis, $p=0.036$). No statistical difference in thrombosis onset during follow-up was observed between patients under aspirin and those who were not: 5 patients (45%) with thrombosis, 30 (39%) without thrombosis ($p=0.75$).

No statistical difference in thrombosis onset during follow-up was observed between phlebotomized patients and those who were not: 7 patients (58%) phlebotomized with thrombosis; 56 (51%) patients phlebotomized without thrombosis ($p=0.63$; **Table III**).

After multivariable logistic regression, constitutional thrombophilia (OR=8.89, $p=0.03$), and arterial hypertension (OR=6.05, $p=0.02$) were associated with thrombosis during follow-up (**Table III**).

Focusing on patients with thrombosis at or before diagnosis, there was no significant difference between phlebotomy ($p>0.99$), aspirin ($p>0.99$), and anticoagulant ($p=0.48$) use between patients with a new thrombotic complication and those without (**Supplementary table S2**).

4. Hyperviscosity symptoms

Symptoms related to high blood viscosity, reported in 88 (16%) patients, are described in **Figure 5**. Headaches were the most prevalent symptoms, described in 48 (54%) patients with hyperviscosity symptoms. Fatigue (24 patients, 27%) and dizziness (22 patients, 25%) were the two others more prevalent symptoms.

Hb and Hct were significantly higher in these patients (median Hb: 18.9 g/dL [IQR: 17.6-20.0] versus 17.0 g/dL [IQR: 15.6-18.5], $p<0.001$; median Hct 57% [IQR: 53-60] versus 51% [IQR: 48-56], $p<0.001$). Tobacco use was also significantly higher in patients with hyperviscosity symptoms (18 [32%] versus 23 [18%], $p=0.032$). Additionally, patients with hyperviscosity symptoms were more likely to have splenomegaly (5 [9.6%] versus 7 [3.0%]), $p=0.047$) (**Supplementary Table S3**).

After multivariable logistic regression model, hematocrit was independently associated with hyperviscosity symptoms (OR=3.41, $p=0.012$).

Phlebotomy was started among 54 symptomatic patients (61.4%), resulting in symptoms relief among 35 of them (64.8%). Symptoms were persistent or worsened among 8 phlebotomized patients (22.9%). No statistical difference in hyperviscosity symptoms during follow-up was seen between phlebotomized patients and those who were not, with 10 symptomatic patients (56%) phlebotomized, and 47 asymptomatic patients (49%) phlebotomized, ($p=0.61$). However, there was a significant difference among patients with hyperviscosity symptoms at diagnosis in hyperviscosity symptoms recurrence during follow-up between phlebotomized patients (54

patients, 10 with symptoms recurrence) and those who were not (20 patients, 8 with symptoms recurrence), ($p=0.012$).

5. External validation in the French cohort

A total of 58 HOAH patients were diagnosed at 13 French institutions between 1983 and 2024 (median age 41 years [IQR: 31-53]; 59% males). Fifty-one patients had beta-chain variants (89%) and 6 patients had alpha-chain variants (11%). A total of 17 variants were individualized: 13 Hb San Diego (23%), 7 Hb Saint Nazaire (12%), 6 Hb Malmö (11%), 6 Hb Olympia (11%), 5 Hb Little Rock (8.8%), 4 Hb Abruzzo (7%), 3 Hb Columbia Missouri (5.3%), 2 Hb Nancy (3.5%), 2 Hb Pierre Bénite (3.5%), 2 Hb Angers (3.5%), 1 Hb Hafnia (1.8%), 1 Hb Hotel Dieu (1.8%), 1 Hb J Cape Town (1.8%), 1 Hb Linköping (1.8%), 1 Hb Poissy (1.8%), 1 Hb Venissieux (1.8%) and 1 Hb Vila Real (1.8%). The variant was unknown in one patient. All patients presented HOAH variant at heterozygous state.

The diagnosis was fortuitous in 28 (52%), during familial study in 20 (37%), and because of clinical signs in 6 (11%) cases.

Erythrocytosis was observed in 40 patients (78%) with median Hb of 17.4 g/dL (IQR: 16.5-18.4) and median Hct of 52.3% (IQR: 49.0-54.2). Median EPO serum level was 9.5 UI/L (IQR: 8.0-12.2) while median p50 estimation was 19.4 mmHg (IQR: 17.1-21.8) and median p50 measure was 18.9 (IQR:15.9-19.3). Median leukocyte count was 6.0 G/L (IQR: 4.8-7.7) and median platelet count at 189 G/L (IQR: 154-225).

Sleep apnea syndrome (5 patients, 8.6%), atrial flutter (1 patient, 1.7%), diabetes (3 patients, 5.3%), overweight (10 patients, 17%), alcohol use (2 patients, 3.4%), tobacco use (15 patients, 26%), high blood pressure (11 patients, 19%), dyslipidemia (1 patient, 1.8%), congenital thrombophilia (1 patient presenting prothrombin gene polymorphism, 1.8%) were concomitant

conditions noted in studied patients. Splenomegaly was observed in 3 (5.8%) patients. A total of 11 patients (19%) had hyperviscosity symptoms.

With a median follow up of 59 months (IQR: 5-113), thrombosis occurred in 9 patients (16%), with 10 (71.4%) venous thrombosis and 4 (28.6%) arterial thrombosis. Therapeutic strategies at time of thrombotic event relied on aspirin for 3 thrombosis, anticoagulation for 3 thrombosis and phlebotomies for 3 thrombosis. Nine patients were not on any therapy at time of thrombosis, all having occurred before or at diagnosis time. **(Table IV).**

After univariate analysis, age (63 years [IQR: 45-68] versus 38 years [IQR: 26-49], $p=0.006$), sleep apnea syndrome (33% versus 4.1%, $p=0.023$), and overweight (44% versus 12%, $p=0.039$) were associated with thrombosis.

Neither Hb (17.7 g/dL [IQR: 17.5-18.0] versus 17.2 g/dL [16.4-18.6], $p=0.40$) nor Hct (52.6% [IQR: 50.6-53.7] versus 51.7% [IQR 49.0-54.2], $p=0.73$) were associated with increased thrombosis. **(Supplementary table S4).**

There was no significant reduction in thrombosis incidence among phlebotomized patients (24/47 (51%) without thrombosis and 3/8 (37.5%) with thrombosis, $p=0.7$). In addition, antithrombotic therapy did not result in a significant reduction in thrombosis incidence, with 22/46 (47.8%) patients without thrombosis and 4/9 (44.4%) having experienced thrombosis ($p=1$).

After multivariable logistic regression, age was independently associated with thrombosis (OR=3.00, $p=0.02$) but there was no significant association between overweight (OR=1.86, $p=0.63$) and sleep apnea syndrome (OR=6.9, $p=0.22$) and thrombosis onset **(Supplementary figure S1).**

DISCUSSION

HOAH is the most prevalent cause of congenital erythrocytosis, yet remains a rare disease lacking consensual guidelines about its management. Main clinical manifestations include thrombosis and hyperviscosity symptoms albeit their incidence is unknown. Data regarding the usefulness of phlebotomies, as of antithrombotic agents, is needed to guide the management of these patients.

To this date, the prevalence of thrombosis among HOAH carrying patients is heterogenous in literature.[35] A Spanish study of 34 HOAH patients did not report any thrombosis in the patients history and at diagnosis.[36] In a recent study of 41 HOAH cases with a median follow-up of 10 years, Gangat et al. described thrombotic complications among 24% of their patients.[19]

With the systematic review conducted in this study we could analyze the largest series of patients with HOAH variants published in literature, with a total of 677 patients. On the one hand, a vast majority of patient was asymptomatic, with 84% without hyperviscosity symptoms and 93% without thrombosis before or at diagnosis. On the other hand, thrombosis was observed in 7% of the patients at diagnosis and in 10% of patients during follow-up in those for whom follow-up data was available. In a French validation cohort of 58 patients, thrombosis occurred in 16% of the patients.

Comparatively to other diseases responsible for erythrocytosis, the rate of thrombosis is lower in HAOH. In polycythemia vera, the incidence of thrombosis at diagnosis has been ranked from 12% to 39% [37,38]. In a prospective study of 155 patients with Chuvash erythrocytosis (CE), thrombosis was observed in 27 (17%) patients at enrollment and occurred in 33 (21%) after a median follow-up of 11 years.[39] In another prospective study focused on CE, thrombosis rate was 0.031 events/patient/years.[40] It is noteworthy that Hct was not associated with thrombosis in both studies. Among other rarer causes of congenital erythrocytosis, two studies described respectively 3/6 and 5/8 patients experiencing thrombosis in HIF2A pathogenic

variants.[39] Moreover, one of these studies focused on 2 patients with PHD2 variants, 2 with EPOR variants and 2 with BPGM variants, and did not describe thrombosis among them.[41] Platelets and leukocytes counts, as well as inflammation mediators, are all known to contribute to the risk of thrombosis in polycythemia vera [42]. In CE mononuclear cells, HIF-regulated genes that are potentially thrombogenic are up-regulated, therefore leading to thrombotic risk independent from cardiovascular risk factors or hematocrit rise.[40] In case of HOAH, hypoxia-sensing is not up-regulated, and neither leukocytes nor platelets are increased, thus it may explain the lower thrombosis risk in HOAH patients and adding to the hypothesis of hematocrit as thrombosis risk factor.

We identified a significant association between Hct levels and thrombosis at diagnosis. Thrombophilia and age were also strong independent risk factor for thrombosis while thrombophilia and arterial hypertension were independently associated with new-onset thrombosis during follow-up. While Hct levels were not associated with thrombosis, age, overweight, and sleep apnea syndrome were in our retrospective cohort of 58 French patients. Our results are the first to observe an independent association between Hct levels and thrombosis onset. Despite this association, we did not found a reduction in thrombosis onset during follow-up among phlebotomized patients, with regards to missing follow-up data for 550 patients. Thrombosis incidence was not significantly different between patients receiving antiplatelet agents and those who did not. A sus-cited study by Gangat et al. did not find an association between Hct and thrombosis, neither at diagnosis time nor at time of thombosis, in a smaller effective of 41 patients, but with a long follow-up of 10 years.[19] In this study, phlebotomy and aspirin were not protective from thrombosis.

Several cardiovascular risk factors were identified in our review and French cohort as associated with thrombosis. Similarly, Gangat et al. found an association between arterial thrombosis and older age, male gender, and cardiovascular risk factors.[19] Taken together, these data underline

the importance of cardiovascular risk factors management, especially since they are known to increase thrombotic risk in general population.[31,43] As congenital thrombophilia was significantly associated with thrombosis in our results, we wonder about a greater involvement of thrombophilia than HAOH in the onset of thrombotic complication among patients with both conditions. Whether systematic screening for constitutional thrombophilia could be of interest in every patient carrying an HAOH is however unknown.

As higher hematocrit levels were associated with increased thrombosis, this could argue in favor of hematocrit reduction to prevent thrombosis in HOAH, as recommended by McMullin et al. in the British guidelines[30]. However, phlebotomy does not appear to prevent thrombosis, and we could not recommend a specific target hematocrit, as done in the British guidelines. For Gangat et al., based on the results of their study in which Hct was not associated with thrombosis, phlebotomies had limited therapeutic value in HOAH. [8,19]

Phlebotomies might be conducted without a stringent hematocrit target, but personalized for every patient according to symptom resolution and tolerance. Our results confirm that phlebotomies are however helpful in patients with hyperviscosity symptoms. Despite limited follow-up data in the review of literature, antiplatelet or anticoagulant therapies were not associated with a reduction in the incidence of thrombosis. These findings underline the actual need of prospective studies with long follow-up duration to clarify the role of phlebotomies and of antithrombotic agents to prevent thrombosis.

The heterogeneity of supportive strategies have already been underlined in HOAH, in terms of treatment and in terms of follow-up.[44] In our French cohort, 5 patients have not been followed by a physician after diagnosis. We think it would be of interest to harmonize follow-up practices, as we see that an individualized management of these patients is needed, as well as treatment of cardiovascular risk factors and detection of eventual vascular complications.

We acknowledge several limitations in this systematic review including a vast majority of case reports, with heterogeneous clinical cases descriptions, leading to missing data. Furthermore, follow-up data were rare in reports, and we could not evaluate a median follow-up. Publication bias could not have been avoided. Due to the rarity of the condition, this was however the best methodology to have sufficient statistical power to lead association studies. In the retrospective study of the French cohort, potential bias due to the small patient numbers and heterogeneous follow-up durations should be noted. This is however to our knowledge the largest case series reported so far in the literature.

CONCLUSION

Due to the rarity of HOAH, with limited individual data available, we led a systematic review of the literature to gain insight on thromboembolism in these patients. While many patients were asymptomatic and did not have any complication at diagnosis or during follow-up, thrombosis was observed in 7% of the patients at diagnosis and in 10% of patients during follow-up. Although Hct level was associated with thrombosis, phlebotomies did not modify the risk of complications during follow-up. Because of the inherent risk of bias of our study design, more studies with systematic follow-up or with a prospective design are needed to assess the role of phlebotomy in individuals with HOAH.

ACKNOWLEDGMENTS

We wish to thank all patients from individual centers for agreeing to participate in this study. We are grateful to Anne-Claire Billet, Guillaume Bonnard, Victoria Cacheux, Anne-Sophie Michallet, Cécile Moluçon-Chabrot, Quitterie Reynaud, José Torregrosa-Díaz, and Mathieu Wemeau, for contributing to individual patient descriptions.

AUTHORSHIP CONTRIBUTIONS

Conception and Design: ML, LG, CO.

Collection and Assembly of Data: ML, NM, VB, PJ, MGB, MPG, ST, CB, CD, FGi, PAM, LG, CO.

Data Analysis and Interpretation: ML, CO.

Manuscript Writing: ML, CO.

Final Approval of the Manuscript: All authors.

DISCLOSURE OF CONFLICT OF INTEREST

Employment or Leadership Position: none; Consultant or Advisory Role: none; Stock Ownership: none; Honoraria: none; Research Funding: none ; Expert Testimony: none; Patents: none; Other Remuneration: none.

BIBLIOGRAPHY

1. Perutz MF. Stereochemistry of Cooperative Effects in Haemoglobin: Haem-Haem Interaction and the Problem of Allostery. *Nature*. nov 1970;228(5273):726-34.
2. Wajcman H. Hémoglobines : structure et fonction. EMC - Hématologie. 1 sept 2005;2(3):145-57.
3. Mangin O. High oxygen affinity hemoglobins. *Rev Med Interne*. févr 2017;38(2):106-12.
4. Godignon M, Costes F, Sapin V, Bouvier D. A support to biological validation of oxygenation parameters. *Ann Biol Clin (Paris)*. 1 déc 2017;75(6):653-63.
5. Wajcman H, Galactéros F. Abnormal hemoglobins with high oxygen affinity and erythrocytosis. *Hematol Cell Ther*. août 1996;38(4):305-12.
6. Arber DA, Orazi A, Hasserjian RP, Borowitz MJ, Calvo KR, Kvasnicka HM, et al. International Consensus Classification of Myeloid Neoplasms and Acute Leukemias: integrating morphologic, clinical, and genomic data. *Blood*. 15 sept 2022;140(11):1200-28.
7. Bento C. Genetic basis of congenital erythrocytosis. *Int J Lab Hematol*. mai 2018;40 Suppl 1:62-7.
8. Gangat N, Szuber N, Tefferi A. JAK2 unmutated erythrocytosis: 2023 Update on diagnosis and management. *Am J Hematol*. juin 2023;98(6):965-81.
9. McMullin MF. Congenital erythrocytosis. *Int J Lab Hematol*. mai 2016;38 Suppl 1:59-65.
10. Yudin J, Verhovsek M. How we diagnose and manage altered oxygen affinity hemoglobin variants. *Am J Hematol*. mai 2019;94(5):597-603.
11. Thom CS, Dickson CF, Gell DA, Weiss MJ. Hemoglobin variants: biochemical properties and clinical correlates. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 1 mars 2013;3(3):a011858.
12. Jensen M, Oski FA, Nathan DG, Bunn HF. Hemoglobin Syracuse a 143(H21)His-Pro a New High-Affinity Variant Detected by Special Electrophoretic Methods. :9.
13. Wajcman H, Kister J, M'Rad A, Promé D, Milpied N, Rapp MJ, et al. Hb Saint Nazaire (beta 103[G5]Phe-->Ile): a new example of polycythemia due to a hemoglobin variant with increased oxygen affinity. *Am J Hematol*. sept 1993;44(1):16-21.
14. Weatherall DJ, Clegg JB, Callender ST, Wells RM, Gale RE, Huehns ER, et al. Haemoglobin Radcliffe (alpha2beta299(Gi)Ala): a high oxygen-affinity variant causing familial polycythaemia. *Br J Haematol*. févr 1977;35(2):177-91.
15. Schneider RG, Bremner JE, Brimhall B, Jones RT, Shih TB. Hemoglobin Cowtown (beta 146 HC3 His-Leu): a mutant with high oxygen affinity and erythrocytosis. *Am J Clin Pathol*. déc 1979;72(6):1028-32.
16. Mf M. Genetic Background of Congenital Erythrocytosis. *Genes* [Internet]. 28 juill 2021 [cité 6 oct 2024];12(8). Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34440325/>

17. Charache S, Weatherall DJ, Clegg JB. Polycythemia associated with a hemoglobinopathy. *J Clin Invest.* juin 1966;45(6):813-22.
18. Orvain C, Joly P, Pissard S, Badiou S, Badens C, Bonello-Palot N, et al. Diagnostic approach to hemoglobins with high oxygen affinity: experience from France and Belgium and review of the literature. *Ann Biol Clin (Paris).* 1 févr 2017;75(1):39-51.
19. Gangat N, Oliveira JL, Hoyer JD, Patnaik MM, Pardanani A, Tefferi A. High-oxygen-affinity hemoglobinopathy-associated erythrocytosis: Clinical outcomes and impact of therapy in 41 cases. *Am J Hematol.* 1 déc 2021;96(12):1647-54.
20. Hanss M, Lacan P, Aubry M, Lienhard A, Francina A. Thrombotic events in compound heterozygotes for a high affinity hemoglobin variant: Hb Milledgeville [α 44(CE2)Pro-->Leu (α 2)] and factor V Leiden. *Hemoglobin.* août 2002;26(3):285-90.
21. Madsen MC, Dijk D van, Wiepjes CM, Conemans EB, Thijs A, Heijer M den. Erythrocytosis in a Large Cohort of Trans Men Using Testosterone: A Long-Term Follow-Up Study on Prevalence, Determinants, and Exposure Years. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism.* 18 févr 2021;106(6):1710.
22. Gangat N, Abdallah M, Szuber N, Saliba A, Alkhateeb H, Al-Kali A, et al. Sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor use and JAK2 unmutated erythrocytosis in 100 consecutive cases. *Am J Hematol.* juill 2023;98(7):E165-7.
23. Mazer CD, Hare GMT, Connelly PW, Gilbert RE, Shehata N, Quan A, et al. Effect of Empagliflozin on Erythropoietin Levels, Iron Stores, and Red Blood Cell Morphology in Patients With Type 2 Diabetes Mellitus and Coronary Artery Disease. *Circulation.* 25 févr 2020;141(8):704-7.
24. Perroud C, Porret N, Rovó A. « The Long Journey of Unexplained Erythrocytosis »: Erythrocytosis due to High-Oxygen Affinity Hemoglobinopathy - Hemoglobin Variant Little Rock (HBB: c.432C>A) - A Report of a Swiss Family and Review of the Literature. *Acta Haematol.* 2023;146(4):326-30.
25. Oliveira JL, Coon LM, Frederick LA, Hein M, Swanson KC, Savedra ME, et al. Genotype-Phenotype Correlation of Hereditary Erythrocytosis Mutations, a single center experience. *Am J Hematol.* 23 mai 2018;
26. Filser M, Gardie B, Wemeau M, Aguilar-Martinez P, Giansily-Blaizot M, Girodon F. Importance of Sequencing HBA1, HBA2 and HBB Genes to Confirm the Diagnosis of High Oxygen Affinity Hemoglobin. *Genes (Basel).* 12 janv 2022;13(1):132.
27. Harteveld CL, Groeneveld JHM, van Dam B, Van Delft P, Akkerman N, Arkesteijn S, et al. Hb zoeterwoude [β 23(B5)Val-->Ala]): a new beta-globin variant found in association with erythrocytosis. *Hemoglobin.* 2005;29(1):11-7.
28. Lokich JJ, Moloney WC, Bunn HF, Bruckheimer SM, Ranney HM. Hemoglobin brigham (α 2A β 2100 Pro-->Leu). Hemoglobin variant associated with familial erythrocytosis. *J Clin Invest.* août 1973;52(8):2060-7.
29. Grace RJ, Gover PA, Treacher DF, Heard SE, Pearson TC. Venesection in haemoglobin Yakima, a high oxygen affinity haemoglobin. *Clin Lab Haematol.* 1992;14(3):195-9.

30. McMullin MFF, Mead AJ, Ali S, Cargo C, Chen F, Ewing J, et al. A guideline for the management of specific situations in polycythaemia vera and secondary erythrocytosis: A British Society for Haematology Guideline. *Br J Haematol.* janv 2019;184(2):161-75.
31. Naess IA, Christiansen SC, Romundstad P, Cannegieter SC, Rosendaal FR, Hammerstrøm J. Incidence and mortality of venous thrombosis: a population-based study. *J Thromb Haemost.* avr 2007;5(4):692-9.
32. Marchioli R, Finazzi G, Specchia G, Cacciola R, Cavazzina R, Cilloni D, et al. Cardiovascular events and intensity of treatment in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 3 janv 2013;368(1):22-33.
33. Winslow RM, Butler WM, Kark JA, Klein HG, Moo-Penn W. The effect of bloodletting on exercise performance in a subject with a high-affinity hemoglobin variant. *Blood.* déc 1983;62(6):1159-64.
34. Landolfi R, Marchioli R, Kutti J, Gisslinger H, Tognoni G, Patrono C, et al. Efficacy and safety of low-dose aspirin in polycythemia vera. *N Engl J Med.* 8 janv 2004;350(2):114-24.
35. Santos BC, Jorge SE, de Albuquerque DM, Gilli SCO, Sonati M de F, Fertrin KY, et al. High erythropoietin may be associated with vascular complications in patients with secondary erythrocytosis caused by high oxygen affinity variant hemoglobin Coimbra. *Blood Cells Mol Dis.* nov 2019;79:102353.
36. González Fernández FA, Villegas A, Ropero P, Carreño MD, Anguita E, Polo M, et al. Haemoglobinopathies with high oxygen affinity. Experience of Erythropathology Cooperative Spanish Group. *Ann Hematol.* mars 2009;88(3):235-8.
37. Elliott MA, Tefferi A. Thrombosis and haemorrhage in polycythaemia vera and essential thrombocythaemia. *Br J Haematol.* févr 2005;128(3):275-90.
38. Marchioli R, Finazzi G, Landolfi R, Kutti J, Gisslinger H, Patrono C, et al. Vascular and neoplastic risk in a large cohort of patients with polycythemia vera. *J Clin Oncol.* 1 avr 2005;23(10):2224-32.
39. Gordeuk VR, Miasnikova GY, Sergueeva AI, Lorenzo FR, Zhang X, Song J, et al. Thrombotic risk in congenital erythrocytosis due to up-regulated hypoxia sensing is not associated with elevated hematocrit. *Haematologica.* mars 2020;105(3):e87-90.
40. Sergueeva A, Miasnikova G, Shah BN, Song J, Lisina E, Okhotin DJ, et al. Prospective study of thrombosis and thrombospondin-1 expression in Chuvash polycythemia. *Haematologica.* mai 2017;102(5):e166-9.
41. Gangat N, Oliveira JL, Porter TR, Hoyer JD, Al-Kali A, Patnaik MM, et al. Erythrocytosis associated with EPAS1(HIF2A), EGLN1(PHD2), VHL, EPOR or BPGM mutations: The Mayo Clinic experience. *Haematologica.* 1 mai 2022;107(5):1201-4.
42. Wolach O, Sellar RS, Martinod K, Cherpokova D, McConkey M, Chappell RJ, et al. Increased neutrophil extracellular trap formation promotes thrombosis in myeloproliferative neoplasms. *Sci Transl Med.* 11 avr 2018;10(436):eaan8292.
43. Gordon T, Kannel WB. Predisposition to atherosclerosis in the head, heart, and legs. The Framingham study. *JAMA.* 14 août 1972;221(7):661-6.

44. Rumi E, McMullin MF, Harrison C, Ellis MH, Barzilai M, Sarid N, et al. Facing erythrocytosis: Results of an international physician survey. *Am J Hematol.* sept 2019;94(9):E225-7.

FIGURE LEGEND

Figure 1. Summary of search results.....	24
Figure 2. Number of cases diagnosed per country	25
Figure 3. Hematocrit, hemoglobin and age according to the presence of thrombosis at diagnosis.....	26
Figure 4. Variables associated with thrombosis in multivariable analysis	26
Figure 5. Repartition of symptoms related to high blood viscosity	27

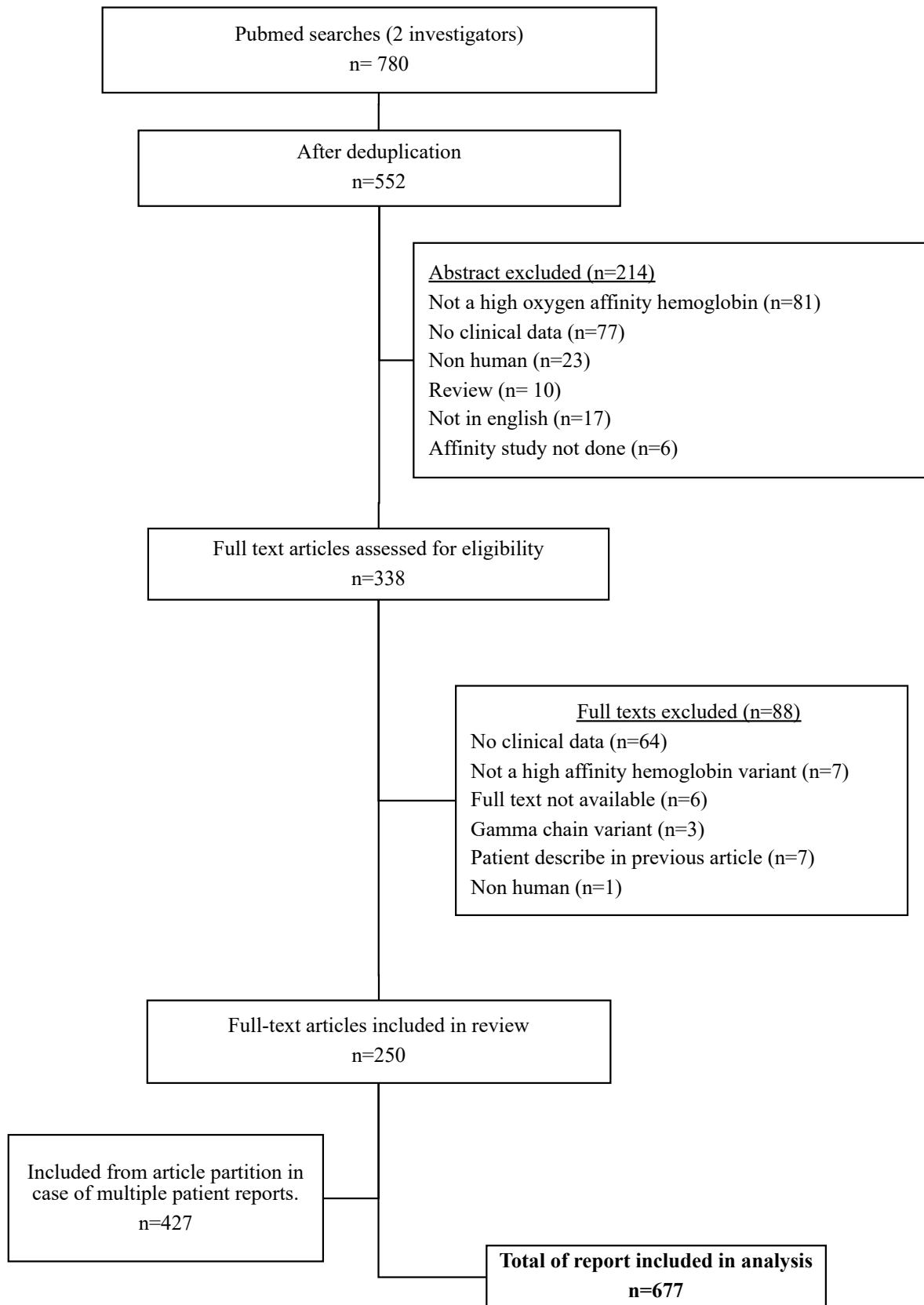


Figure 1. Summary of search results

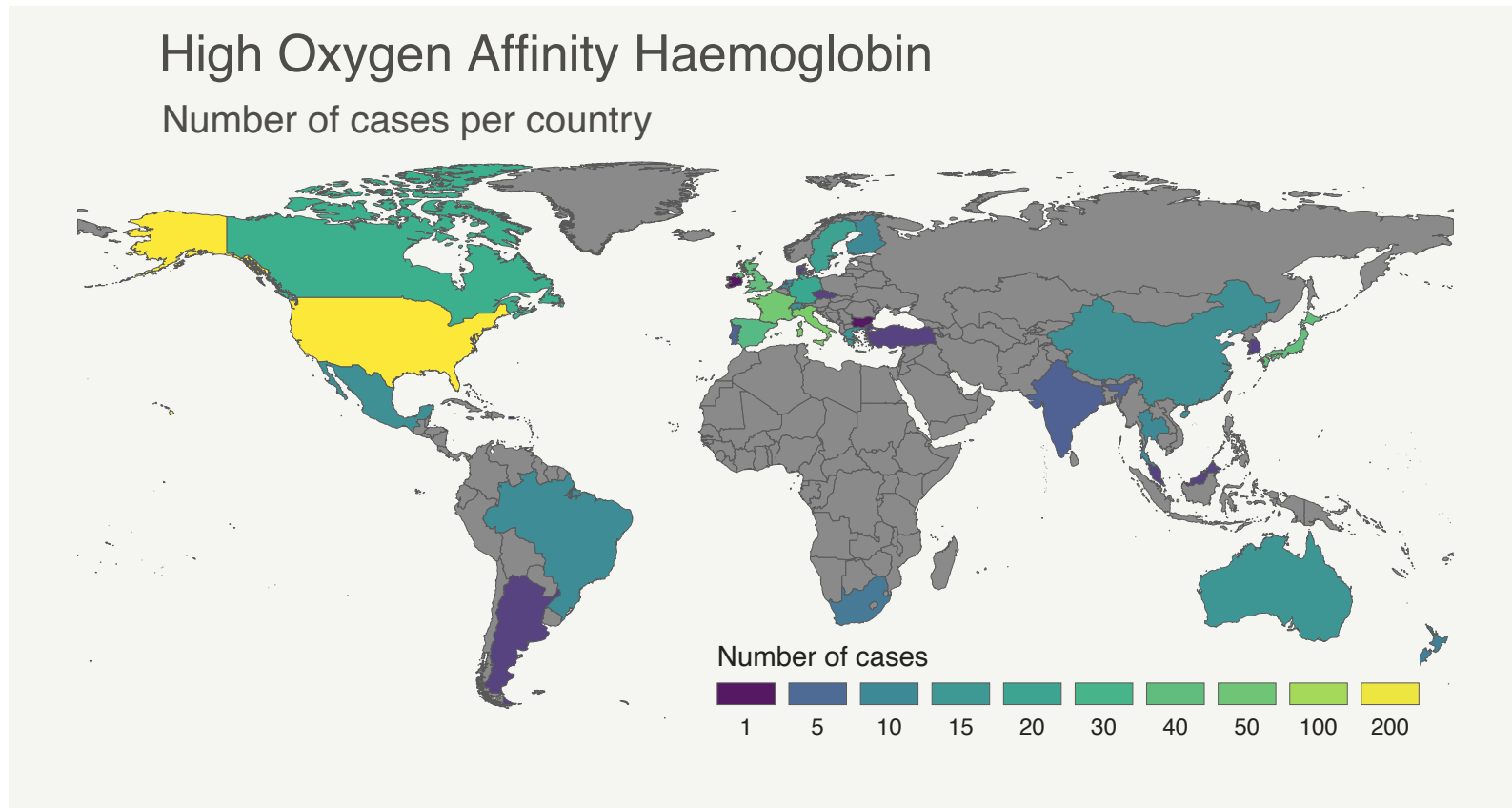


Figure 2. Number of cases diagnosed per country

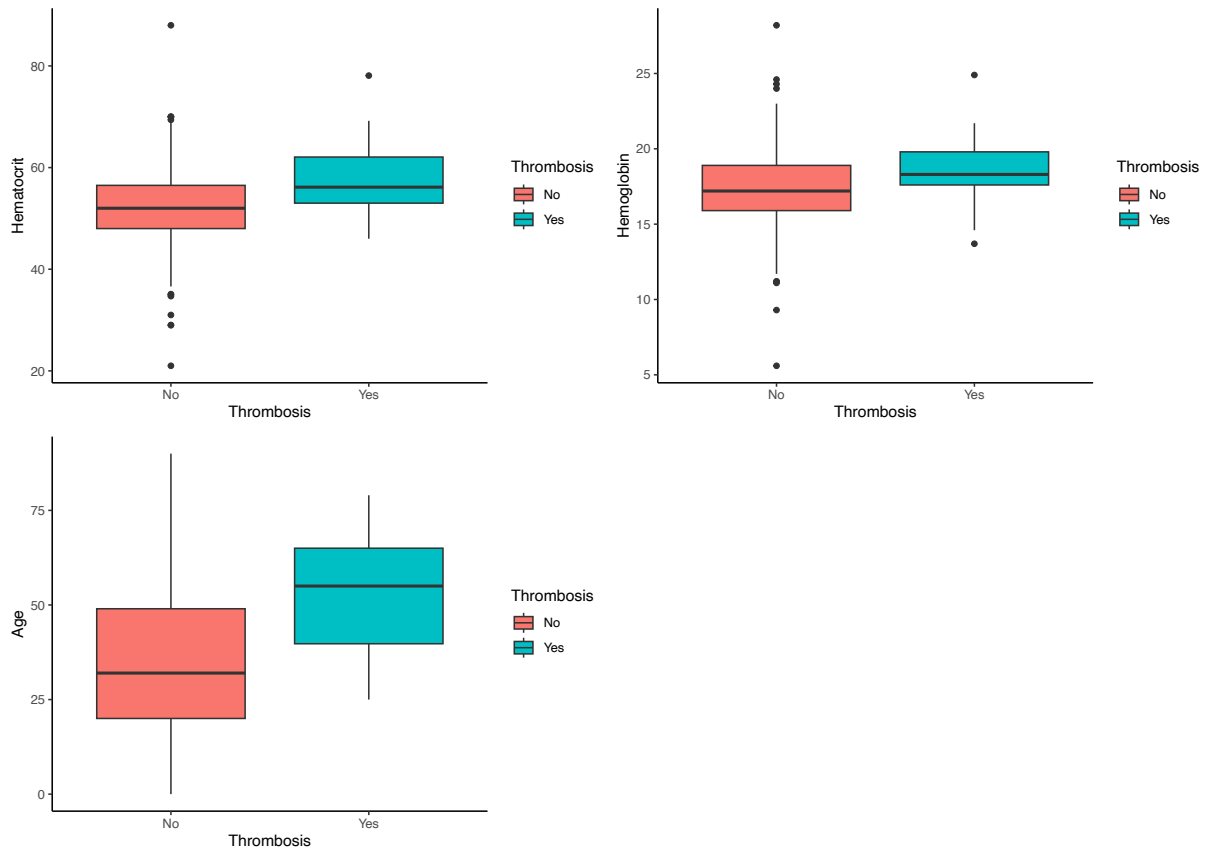


Figure 3. Hematocrit, hemoglobin and age according to the presence of thrombosis at diagnosis

Variable		N	Odds ratio	p
Age		277		<0.001
Gender	female	109		Reference
	male	168		0.950
Hypertension	No	255		Reference
	Yes	22		0.960
Thrombophilia	No	268		Reference
	Yes	9		<0.001
Hematocrit		277		0.008
Hemoglobin		277		0.132

Multivariable analysis was only carried out for variables with statistical significance in the univariable analysis

Figure 4. Variables associated with thrombosis in multivariable analysis

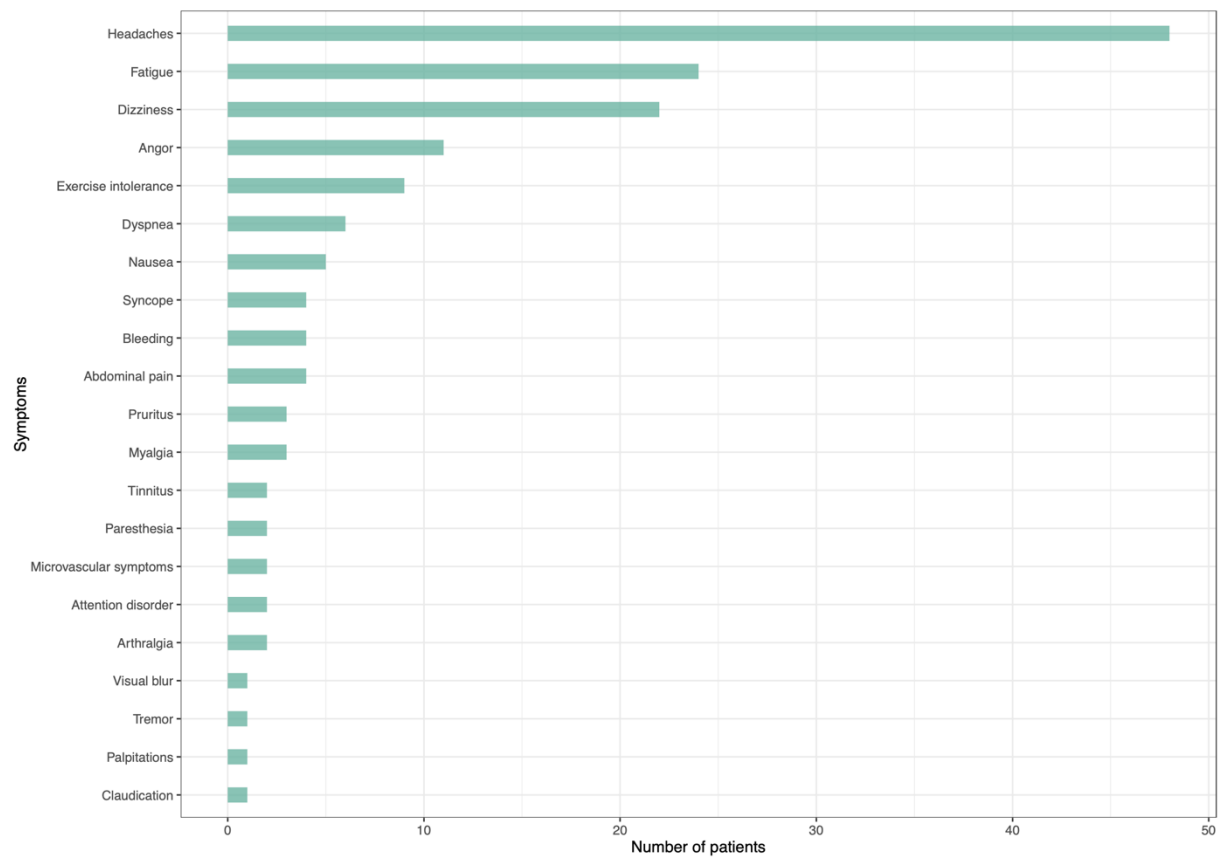


Figure 5. Repartition of symptoms related to high blood viscosity

TABLE LEGEND

Table I. Variants included in the review with number of cases described associated with corresponding articles references.....	29
Table II. Patient characteristics according for thromboembolic event at diagnosis	33
Table III. Variables associated with new-onset thrombosis in 122 individuals with high oxygen affinity hemoglobin variants and available follow-up data.....	34
Table IV. Detail of thrombotic episodes in 9 patients with high oxygen affinity hemoglobin variants	36

Table I. Variants included in the review with number of cases described associated with corresponding articles references.

Variant	Publication	Country of diagnosis	Cases	Variant	Publication	Country of diagnosis	Cases
Hb Abruzzo	Tentori 1972, Zhao 1990, Mosca 1993, Venkateswaran 2005, Shrikhande 2016	Italy, USA, Italy, USA, India	1, 4, 1, 4, 2	Hb Milledgeville	Honig 1980, Hanss 2002	USA, France	3, 3
Hb Albany Suma	Iuchi 1984	Japon	1	Hb Mito	Harano 1985	Japan	1
Hb Alberta	Mant 1977, Wong 1978	Canada, Canada	1, 1	Hb Miyano	Ohba 1989	Japan	1
Hb Alcorn County	Luu 2019	USA	2	Hb Montefiore	Wajcman 1996	France	1
Hb Andrew Minneapolis	Zak 1974, Hebbel 1977, Ahmed 1989, Tasheva 1990, Gomi 1992, Zur 2012, Roper 2013, Aykut 2015, Mehta 2017, Kuramoto 2020	USA, USA, Germany, Bulgaria, Japan, Germany, Spain, Turkey, India, Japan	1, 2, 1, 1, 3, 1, 1, 1, 2, 2	Hb Montfermeil	Kister 2005, Gangat 2021	France, USA	3, 1
Hb Angers	Orvain 2021	France	2	Hb Moriguchi	Ohba 1989	Japan	2
Hb Aurillac	Boursier 2013	France	1	Hb Nancy	Gacon 1975	France	1
Hb Aurora	Lafferty 1995	Canada	1	Hb Nantes	Wajcman 2003, Artuso 2015, Gangat 2021	France, Italy, USA	1, 11, 1
Hb Badalona	Junca 2002	Spain	3	Hb Natal	Jogessar 1988	South Africa	2
Hb Baden	Abdulmalik 2010, Gangat 2021	USA, USA	1, 1	Hb Nebraska	Hoyer 2011, Gangat 2021	USA, USA	1, 1
Hb Bakersfield	Brunner-Agten 2017	Switzerland	4	Hb New Mexico	Moo-Penn 1985	USA	1
Hb Bethesda	Bunn 1972, Adamson 1972, Schmidt 1976, Kawashima 1994, González Fernández 2009, Tamura 2015, Gangat 2021	USA, USA, Canada, Japan, Spain, Japan, USA	1, 4, 1, 3, 2, 2, 1	Hb New Plymouth	Brennan 2012	New Zealand	1
Hb Bologna St Orsola	Ivaldi 1999, Gilbert 2000, Lee 2008	Italy, Australia, South Korea	1, 2, 1	Hb Norfolk	Cohen-Solal 1975	France	1
Hb Brie Comte Robert	Wajcman 1999	France	1	Hb North Chicago	Rahbar 1985	USA	1
Hb Brigham	Lokich 1973, Mollan 2012	USA, USA	10, 1	Hb Nunobiki	Shimazaki 1985, Kazanetz 1996	Japan, USA	1, 1
Hb Brisbane	Brennan 1981	New Zealand	2	Hb Ohio	Moo-Penn 1980	USA	3
Hb British Columbia	Jones 1977, Gangat 2021	Canada, USA	1, 1	Hb Old Dominion	Elder 1998	UK	4
Hb Bunbury	Como 1983, Ballas 1992, Walker 2007	Australia, USA, Canada	1, 2, 3	Hb Olomouc	Indrak 1987, Tagawa 1992	Czechia, Japan	2, 1
Hb Cambridge	Oliveira 2010	USA	1	Hb Olympia	Stamatoyannopoulos 1973, Nute 1978, Berlin 1989, Nakatsuji 1983, Weaver 1984, Percy 2009, González Fernández 2009, Kalotychou 2010, Gangat 2021, Filser 2022	USA, USA, Sweden, USA, USA, UK, Spain, Greece, USA, France	3, 2, 2, 1, 1, 2, 1, 1, 4, 2
Hb Cardarelli	Pagano 2004	Italy	8	Hb Osler	Charache 1975, Kleckner 1975, Butler 1982, Winslow 1983, Hutt 1996, Kattamis 1997	USA, USA, USA, USA, USA, USA	11, 1, 5, 1, 1, 2
Hb Cemenelum	Wajcman 1994	France	1	Hb Palmerston North	Brennan 1982	New Zealand	1
Hb Chemilly	Rochette 1984	UK	1	Hb Pierre-Bénite	Baklouti 1988, Beard 2001, Percy 2009	France, New Zealand, UK	1, 1, 2
Hb Chesapeake	Charache 1966, Jones 1979, Harano 1983, Granel 2001	USA, USA, Japan, France	16, 1, 1, 1	Hb Pitié-Salpêtrière	Blouquit 1980	France	2
Hb Coimbra	Tamagnini 1991, Santos 2019	Portugal, Brazil	2, 10	Hb Potomac	Charache 1978, Rubin 1978, Yudin 2019, Gangat 2021	USA, USA, Canada, USA	9, 1, 1, 1
Hb Columbia Missouri	Perry 1991, González Fernández 2009, Gangat 2021	USA, Spain, USA	2, 4, 1	Hb Puttelage	Wajcman 1995, Galanello 1997	France, Italy	2, 2
Hb Cowntown	Schneider 1979	USA	1	Hb Radcliffe	Weatherall 1977	UK	3
Hb Crete	Maniatis 1979, Papassotiriou 2005, Komminaka 2024	USA, Greece, Greece	3, 6, 4	Hb Rahere	Lorkin 1975, Sugihara 1985	UK, Japan	1, 2
Hb Créteil	Poyart 1978, Gangat 2021	France, USA	1, 1	Hb Rainier	Adamson 1970, Najfeld 1978, Dingle 1979, Rochette 1986, Francina 1989, Berruyer 1994, Carbone 1999	USA, USA, Canada, UK, France, France, Italy	7, 1, 4, 1, 1, 5, 3
Hb Cubujuqui	Moo-Penn 1981	USA	1	Hb Regina	Devaraj 1985, Bissé 1991, Gaudreau 2009	Canada, Germany, Canada	2, 3, 1

Hb Dallas	Gangat 2021	USA	4	Hb Roanne	Kister 1995	France	1
Hb Deer Lodge	Sobreira 2023	Brazil	1	Hb Rouen	Wajcman 1992	France	1
Hb Dunn	Charache 1980	USA	4	Hb Safi	Rumi 2009	Italy	1
Hb Frauenfeld	Hochuli 2009	Switzerland	3	Hb Saint Jacques	Rochette 1984	UK	1
Hb Fuchu-II	Son 2016	Japan	1	Hb Saint Nazaire	Wajcman 1993, Bobée 2019, Filser 2022	France, France, France	4, 2, 1
Hb Fukutomi	Hidaka 1990	Japan	1	Hb San Cataldo	Vinciguerra 2016	Italy	2
Hb Gambara	Ivaldy 1997	Italy	3	Hb San Diego	Nute 1974, Chanarin 1975, Harkness 1981, Nakatsuji 1983, Rochette 1984, Loukopoulos 1986, Coleman 1993, Williamson 1995, Gerli 2002, González Fernández 2009, Rumi 2009, Keskin 2017, Boster 2019, Xiong 2019, Oo 2020, Gangat 2021	USA, UK, USA, Japan, UK, Greece, USA, UK, Italy, Spain, Italy, Turkey, USA, China, USA, USA	6, 1, 1, 1, 1, 2, 1, 1, 1, 6, 4, 1, 1, 6, 1, 3
Hb Geldrop St. Anna	Harteveld 2005, Dunset 2020	Netherlands, USA	5, 1	Hb San Francisco	Tavakoli 2021	USA	1
Hb Grange-Blanche	Baklouti 1987	France	2	Hb Santa Clara	De Rosa 2007, Percy 2009	Italy, UK	1, 1
Hb Great Lakes	Rahbar 1981	USA	1	Santa Giusta Sardegna	Fais 2012	Italy	3
Hb Hallamshire	Leach 1996	UK	1	Hb Saratoga Springs	Hoyer 2003	USA	1
Hb Hanamaki	Orisaka 1992, Rahbar 1994	Japan, USA	3, 3	Hb Sassari	Masala 1987, Paglietti 1998	Italy, Italy	2, 3
Hb Headington	Rochette 1994	UK	3	Hb Sherwood Forrest	Williamson 1994, Raghunathan 2017	UK, USA	1, 1
Hb Heathrow	White 1973, Marsh 1991, David 2002, Percy 2009, Shin 2017, Gangat 2021	UK, UK, Italy, UK, South Korea, USA	5, 1, 1, 1, 1, 1	Hb South Milwaukee	Honig 1990	USA	1
Hb Helsinki	Ikkala 1976, Lee 2017	Finland, Malaysia	8, 1	Hb Sparta	Hoyer 2003	USA	1
Hb Hinwil	Frischknecht 1996, Cuccia 2008	Switzerland, Italy	3, 2	Hb Strasbourg	Bissé 1998, González Fernández 2009	Germany, Spain	5, 1
Hb Hiroshima	Hamilton 1969, Nishimori 2012, Komminaka 2012	Japan, Japan, Greece	8, 1, 1	Hb Sunnybrook	Ali 1988	Canada	1
Hb Hotel-Dieu	Blouquit 1981, Cadilla 1998	France, Puerto Rico	3, 1	Hb Suresnes	Poyart 1976, Gravely 1978	France, USA	3, 2
Hb Howick	Owen 1993	New Zealand	1	Hb Syracuse	Jensen 1975, González Fernández 2009, Riaz 2023	USA, Spain, USA	1, 1, 1
Hb Hyden	Gangat 2021	USA	1	Hb Tak	Hoyer 1998, Charoenkwan 2003, Tanphaichitr 2003, Teawtrakul 2010, Prakobkaew 2010, Tongprasert 2017, Amran 2017, Gangat 2021	USA, Thailand, Thailand, Thailand, Thailand, Malaysia, USA	1, 3, 2, 2, 1, 1, 1, 1
Hb Jackson	Gangat 2021	USA	1	Hb Tarrant	Ibarra 1981, Perea 1999, Ip 2016	Mexico, Mexico, China	10, 2, 5
Hb J Calabria	David 2002	Italy	1	Hb Tende	Wajcman 1998	France	1
Hb J-Cape Town	Botha 1978, Harano 1983, Pagano 2007	South Africa, Japan, Italy	5, 1, 1	Hb Trollhättan	Landin 1994	Sweden	3
Hb Johnstown	Jones 1990, Roper 2000, Feliu-Torres 2004, Agarwal 2007, Petrides 2008, González Fernández 2009, Inoue 2012, Miyashita 1992	USA, Spain, Argentina, USA, Germany, Spain, USA	3, 4, 2, 2, 6, 9, 1	Hb Tsurumai	Ohba 1996	Japan	2
Hb Kanagawa	Miyashita 1992	Japan	1	Hb Ty Gard	Bursaux 1978	France	1
Hb Kawachi	Harano 1982	Japan	1	Hb Uxbridge	Wajcman 1996	UK	1
Hb Kempsey	Reed 1968, David 2002,	Australia, Italy	10, 2	Hb Vanderbilt	Paniker 1978, Goodyer 2011, Shomali 2019, Gangat 2021	USA, Ireland, USA, USA	1, 1, 2, 1
Hb Kennisis	Nabhani 2020	Canada	1	Hb Vexin	Wajcman 2003	France	1
Hb Kochi	Miyazaki 2005	Japan	1	Hb Vila Real	Bento 2000, Salzano 2002	Portugal, Italy	2, 2
Hb Kodaira II	So 2002, Ngiwsara 2003	China, Thailand	1, 1	Hb Villaverde	Wajcman 1993	France	2

Hb La Coruna	Ropero 2006	Spain	2	Hb Waikato	Moore 2021	New Zealand	2
Hb Legnano	Mavilio 1978	Italy	4	Hb Wayne	Huisman 1984, Gangat 2021	USA, USA	4, 1
Hb Linköping	Jeppsson 1984, Länsimies 1985, Jones 1986, Wada 1987, Berlin 1987, Ali 1988, Wranne 1991, Ward 1992, Bard 1998	Sweden, Finland, USA, Japan, Sweden, Canada, Sweden, Australia, Canada	1, 2, 1, 1, 2, 1, 10, 1, 2	Hb Wood	Gangat 2021	USA	2
Hb Little Rock	Bromberg 1972, Francina 1987, Perroud 2023	USA, France, Switzerland	1, 1, 2	Hb Yakima	Jones 1967, Grace 1992	USA, UK	3, 5
Hb Loire	Baklouti 1988	France	2	Hb York	Misgeld 2001, Monaca 2012	Germany, Germany	5, 1
Hb Luton	Williamson 1992, El-Sharkawi 2012	UK, UK	1, 4	Hb Ypsilanti	Glynn 1968, Mais 2008, Nygaard 2013	USA, USA, Denmark	17, 2, 2
Hb Malmö	McCormack 1976, Adachi 1984, Girino 1988, Landin 1996, Giordano 1996, González Fernández 2009, Rumi 2009, Santbergen 2014, Gangat 2021	USA, USA, Italy, Sweden, Netherlands, Spain, Italy, Netherlands, USA	1, 1, 1, 1, 3, 1, 2, 1, 13	Hb Zoeterwoude	Harteveld 2005	Netherlands	1
Hb McKees Rocks	Winslow 1976, Rahbar 1983	USA, USA	6, 1	<i>Unknown</i>	Wade 1980	Canada	6

Table II. Patient characteristics according for thromboembolic event at diagnosis

Characteristic	Overall, N = 558 ¹	No, N = 520 ¹	Yes, N = 38 ¹	p-value ²
Age	33 (21, 51)	32 (20, 49)	55 (40, 65)	<0.001
Unknown	63	61	2	
Gender				0.036
Female	247 (46%)	237 (47%)	10 (29%)	
Male	294 (54%)	269 (53%)	25 (71%)	
Unknown	17	14	3	
Diabetes	17 (5.2%)	15 (4.9%)	2 (7.7%)	0.63
Unknown	228	216	12	
Thrombophilia	9 (2.7%)	4 (1.3%)	5 (22%)	<0.001
Unknown	228	213	15	
High blood pressure	28 (8.2%)	22 (7.0%)	6 (23%)	0.013
Unknown	216	204	12	
Dyslipidemia	8 (2.4%)	6 (1.9%)	2 (8.7%)	0.10
Unknown	219	204	15	
Tobacco	41 (20%)	36 (19%)	5 (38%)	0.15
Unknown	357	332	25	
Splenomegaly	12 (4.2%)	11 (4.1%)	1 (5.6%)	0.55
Unknown	270	250	20	
Hematocrit	52 (48, 57)	52 (48, 57)	56 (53, 62)	<0.001
Unknown	39	37	2	
Hemoglobin	17.40 (16.00, 19.00)	17.20 (15.90, 18.90)	18.30 (17.60, 19.80)	0.002
Unknown	16	15	1	

Significative values are in bold.

¹Median (IQR); n (%)²Kruskal-Wallis rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact tes

Table III. Variables associated with new-onset thrombosis in 122 individuals with high oxygen affinity hemoglobin variants and available follow-up data.

Characteristic	Overall, N = 122 ¹	No, N = 110 ¹	Yes, N = 12 ¹	p-value ² (univariate)	OR ³ (multivariate)	p-value (multivariate)
Age	39 (25, 55)	39 (24, 55)	42 (28, 51)	0.70		
Unknown	1	1	0			
Gender				>0.99		
Female	46 (38%)	41 (38%)	5 (42%)			
Male	74 (62%)	67 (62%)	7 (58%)			
Unknown	2	2	0			
Diabetes	7 (6.7%)	5 (5.4%)	2 (17%)	0.18		
Unknown	17	17	0			
Thrombophilia	6 (6.3%)	3 (3.6%)	3 (25%)	0.025	8.89 (1.15, 70.28)	0.03
Unknown	27	27	0			
Hypertension	18 (17%)	13 (14%)	5 (42%)	0.031	6.05 (1.30, 29.76)	0.02
Unknown	17	17	0			
Dyslipidemia	7 (6.8%)	5 (5.5%)	2 (17%)	0.19		
Unknown	19	19	0			
Tobacco	25 (29%)	19 (25%)	6 (60%)	0.058		
Unknown	37	35	2			
Splenomegaly	1 (1.8%)	1 (1.9%)	0 (0%)	>0.99		
Unknown	65	56	9			
Hematocrit	55.0 (51.6, 58.0)	55.0 (51.0, 58.0)	54.9 (52.9, 57.8)	0.49		
Unknown	4	4	0			

Hemoglobin	18.55 (17.20, 19.80)	18.60 (17.18, 19.83)	18.45 (17.90, 19.43)	0.86		
Unknown	2	2	0			
Thrombosis	16 (13%)	12 (11%)	4 (33%)	0.053		
Unknown	1	1	0			
Phlebotomy	63 (52%)	56 (51%)	7 (58%)	0.63		
Aspirin	35 (40%)	30 (39%)	5 (45%)	0.75		
Unknown	35	34	1			
Anticoagulant	17 (19%)	12 (15%)	5 (42%)	0.046	2.90 (0.60, 13.25)	0.17
Unknown	32	32	0			

Baseline characteristics according to the development of new thrombosis during follow-up. Odd ratio for new thrombosis with 95% confidence interval. Multivariable analysis was only carried out for variables with statistical significance in the univariable analysis. Significant values are in bold.

¹Median (IQR); number (N) (%)

²Kruskal-Wallis rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

³Binary logistic regression

Table IV. Detail of thrombotic episodes in 9 patients with high oxygen affinity hemoglobin variants

Patient	Age at diagnosis	Gender	Variant	Cardiovascular risk factors/thrombophilia	Thrombosis before /at diagnosis	Hb/Hct at diagnosis	Thrombosis during follow-up	Age at thrombosis	Aspirin before thrombosis	Anticoagulation before thrombosis	Phlebotomy before thrombosis	Treatment modification at thrombosis
1	44	Female	Little Rock	Prothrombin G20210A	None	Unknown	Pulmonary embolism	59	None	Warfarin	Yes	None
2	63	Male	Malmö	Obesity, tobacco, hypertension	Stroke	18.0 / 54.3	None	63	None	None	None	Aspirin 160 mg start
3	68	Male	Columbia Missouri	Tobacco, Hypertension	Immobilization induced superior limb DVT	17.7 / 52.6	None	Unknown	None	None	None	Aspirin 100 mg and phlebotomy start
4	45	Female	San Diego	Sleep apnea, syndrome, obesity	Lower limb DVT	17.4 / 48.8	SVT post varicose surgery	41 / 46	Aspirin	None	Yes	Unknown
5	78	Female	Abruzzo	Sleep apnea, syndrome, overweight, hypertension	Pulmonary embolism	18.0 / 53.0	2 strokes	78 / 80 / 82	Aspirin 160 mg	Calcium heparin 7500 UI	Unknown	Aspirin stopped at 80 years because of allergy
6	63	Male	Abruzzo	Sleep apnea, syndrome, overweight, hypertension	Pulmonary embolism	19.4 / 57.0	None	61	None	None	None	Apixaban start
7	54	Male	Columbia Missouri	None	Lower limb DVT	16.0 / 48.0	None	51	None	None	None	Apixaban and phlebotomy start
8	23	Female	San Diego	None	None	Unknown	Yes, not detailed	28	Aspirin 160 mg	None	Yes	Unknown
9	79	Male	Olympia	Diabetes	Multiple DVT, stroke	17.6 / 52.3	None	40 / 77	None	None	None	Aspirin 75 mg start

Abbreviations: DVT, deep venous thrombosis; Hb, hemoglobin; Hct, hematocrit; SVT, superficial venous thrombosis

TABLE DES MATIERES

SERMENT D'HIPPOCRATE	IV
CONTEXTE	XVI
OBJECTIFS	XXVI
ABSTRACT	3
INTRODUCTION	5
METHODS	6
1. Search strategy	6
2. French cohort of individuals with HOAH variants	6
3. Data collection	6
4. Statistical analysis	7
RESULTS	8
1. Studies included	8
2. Patient characteristics	8
3. Thrombotic complications	9
4. Hyperviscosity symptoms	11
5. External validation in the French cohort	12
DISCUSSION	14
CONCLUSION	17
ACKNOWLEDGMENTS	18
AUTHORSHIP CONTRIBUTIONS	18
DISCLOSURE OF CONFLICT OF INTEREST	18
BIBLIOGRAPHY	19
FIGURE LEGEND	23
TABLE LEGEND	28
TABLE DES MATIERES	37
SUPPLEMENTAL DATA	I

SUPPLEMENTAL DATA

Table S1. Patients characteristics at diagnosis and during follow-up

Characteristic	N = 677 ¹	Characteristic	N = 677 ¹
Age	33 (21, 51)	Unknown	447
Unknown	82	Reverse phase HPLC	
Gender		No	7 (5%)
Female	295 (45%)	Yes	137 (95%)
Male	358 (55%)	Unknown	533
Unknown	24	Ion exchange chromatography	
Diabetes		No	57 (24%)
No	320 (95%)	Yes	181 (76%)
Yes	17 (5.0%)	Unknown	439
Unknown	340	Ion exchange HPLC	
Hypertension		No	84 (31%)
No	326 (92.1%)	Yes	187 (69%)
Yes	28 (7.9%)	Unknown	406
Unknown	323	Instability	
Tobacco use		No	187 (76%)
No	170 (80%)	Yes	58 (24%)
Yes	43 (20%)	Unknown	432
Unknown	464	Alpha chain variant	
Dyslipidemia		No	546 (81%)
No	343 (97.7%)	Yes	124 (19%)
Yes	8 (2.3%)	Unknown	7
Unknown	326	Beta chain variant	
Thrombophilia		No	124 (19%)
No	333 (97.4%)	Yes	546 (81%)
Yes	9 (2.6%)	Unknown	7
Unknown	335	Heterozygote	
Arteriopathy		No	12 (2%)
No	352 (100%)	Yes	661 (98%)
Unknown	325	Unknown	4
Erythrocytosis		Homozygote	
No	119 (18%)	No	661 (98%)
Yes	558 (82%)	Yes	12 (2%)
Hemoglobin	17.30 (16.00, 18.83)	Unknown	4
Unknown	17	Alpha thalassemia	
Hematocrit	52 (48, 56)	No	646 (97.4%)
Unknown	66	Yes	17 (2.6%)
Erythropoietin (UI/L)	12 (8, 22)	Unknown	14
Unknown	571	Beta thalassemia	
Serum iron (umol/L)	17 (10, 27)	No	641 (96.7%)
Unknown	623	Yes	22 (3.3%)
P50 measure (mmHg)	17.0 (13.6, 20.0)	Unknown	14
Unknown	351	Phlebotomy	
P50 estimation (mmHg)	18.2 (16.1, 20.4)	No	325 (71%)

Unknown	655	Yes	130 (29%)
Hyperviscosity symptoms		Unknown	222
No	457 (84%)	Phlebotomy efficacy on symptoms	
Yes	88 (16%)	No	12 (24.5%)
Unknown	132	Yes	37 (75.5%)
Thrombosis at diagnosis		Unknown	81
No	520 (93.2%)	Phlebotomy efficacy on erythrocytosis	
Yes	38 (6.8%)	No	5 (5.4%)
Unknown	119	Yes	87 (94.6%)
Pregnancy		Unknown	38
No	28 (17%)	Hematocrit target (%)	
Yes	129 (82%)	42,0	2 (10%)
Unknown/NA	520	45,0	8 (40%)
Pregnancy until delivery		50,0	5 (25%)
No	5 (4%)	50,0-55,0	1 (5.0%)
Yes	121 (96%)	50,0-60,0	1 (5.0%)
Unknown	3	52,0	1 (5.0%)
Splenomegaly		60,0	2 (10%)
No	278 (95.5%)	Unknown	110
Yes	13 (4.5%)	Antiplatelets agent	
Unknown	386	No	124 (73%)
Hepatomegaly		Yes	45 (27%)
No	280 (96.6%)	Unknown	508
Yes	10 (3.4%)	Anticoagulant	
Unknown	387	No	149 (86%)
Affected family member		Yes	25 (14%)
No	52 (9%)	Unknown	503
Yes	517 (91%)	Follow-up	
Unknown	108	No	546 (81%)
Number of affected family members	3.0 (2.0, 6.0)	Yes	127 (19%)
Unknown	163	Unknown	4
Acid electrophoresis detection		Hyperviscosity during follow-up	
No	185 (60%)	No	96 (84%)
Yes	122 (40%)	Yes	18 (16%)
Unknown	370	Unknown	13
Alkaline electrophoresis detection		Thrombosis during follow-up	
No	214 (49%)	No	110 (90.2%)
Yes	223 (51%)	Yes	12 (9.8%)
Unknown	240	Unknown	5
IEF			
No	65 (28%)		
Yes	165 (72%)		

(IQR); n (%)

Table S2. Characteristics of patients with thrombotic antecedent according to the recurrence of thrombosis.

Characteristic	Overall, N = 16 ¹	No, N = 12 ¹	Yes, N = 4 ¹	p-value ²
Hematocrit	57 (54, 65)	58 (56, 65)	55 (54, 59)	0.40
Unknown	1	1	0	
Hemoglobin	18.40 (18.15, 19.53)	18.35 (17.45, 19.53)	18.45 (18.40, 19.13)	0.47
Aspirin	6 (50%)	4 (44%)	2 (67%)	>0.99
Unknown	4	3	1	
Anticoagulant	13 (87%)	10 (91%)	3 (75%)	0.48
Unknown	1	1	0	
Phlebotomy	7 (44%)	5 (42%)	2 (50%)	>0.99

¹Median (IQR); n (%)

²Kruskal-Wallis rank sum test; Fisher's exact test

Table S3. Variables associated with presence of hyperviscosity symptoms in 545 individuals with high oxygen affinity hemoglobin variants

Characteristic	Overall, N = 545 ¹	No, N = 457 ¹	Yes, N = 88 ¹	p-value ²	OR ³ (multivariate)	p-value (multivariate)
Age	33 (21, 51)	32 (20, 51)	35 (24, 46)	0.75		
Unknown	63	61	2			
Gender				0.23		
female	240 (45%)	206 (46%)	34 (39%)			
male	294 (55%)	241 (54%)	53 (61%)			
Unknown	11	10	1			
Diabetes	16 (5.1%)	13 (5.4%)	3 (4.0%)	0.77		
Unknown	230	217	13			
Hypertension	25 (7.6%)	17 (6.7%)	8 (11%)	0.26		
Unknown	218	205	13			
Tobacco	41 (22%)	23 (18%)	18 (32%)	0.032	0.70 (0.20, 2.27)	0.6
Unknown	357	326	31			
Dyslipidemia	7 (2.2%)	4 (1.6%)	3 (4.0%)	0.20		
Unknown	221	208	13			
Thrombophilia	5 (1.5%)	4 (1.6%)	1 (1.3%)	>0.99		
Unknown	220	207	13			
Splenomegaly	12 (4.2%)	7 (3.0%)	5 (9.6%)	0.047	0.41 (0.01, 10.3)	0.6
Unknown	259	223	36			
Hemoglobin	17.30 (15.90, 19.00)	17.00 (15.60, 18.50)	18.90 (17.55, 20.00)	<0.001	1.14 (0.42, 2.76)	0.8
Unknown	16	15	1			

Hematocrit	52 (48, 57)	51 (48, 56)	57 (53, 60)	<0.001	3.41 (1.38, 10.4)	0.012
Unknown	45	40	5			

Significative values are in bold.

¹Median (IQR); n (%)

²Kruskal-Wallis rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

³Binary logistic regression

Table S4. Patient characteristics according for thromboembolic event at diagnosis (series of French cases)

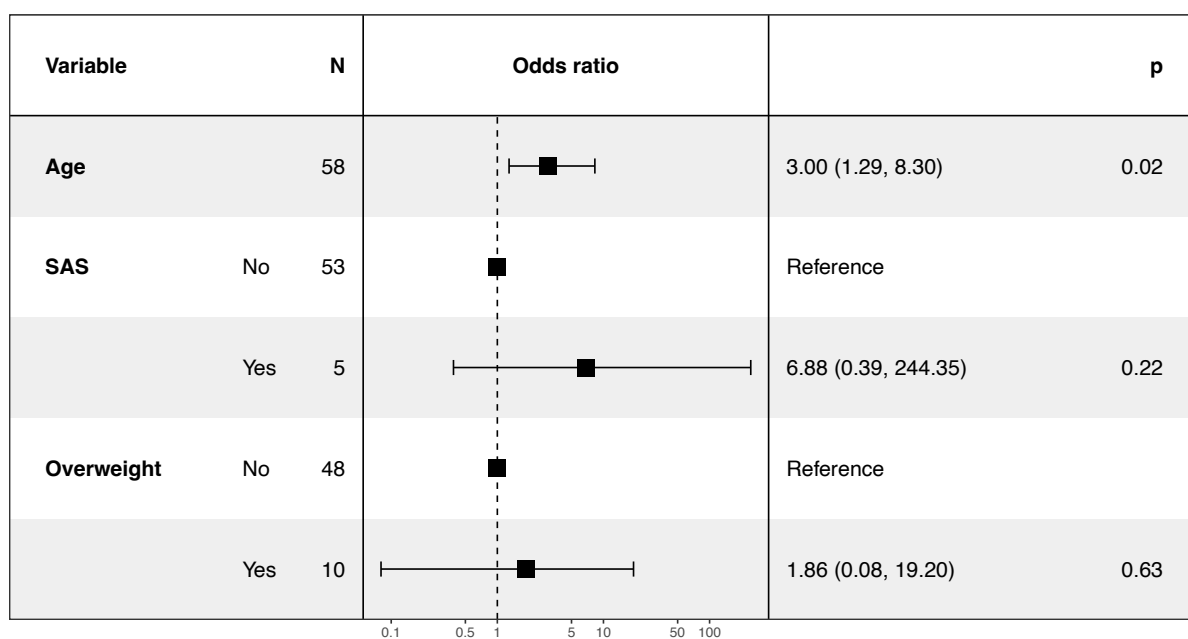
Characteristic	Overall, N = 58 ¹	No, N = 49 ¹	Yes, N = 9 ¹	p-value ²
Age	41 (31, 53)	38 (26, 49)	63 (45, 68)	0.006
Gender				>0.99
Female	24 (41%)	20 (41%)	4 (44%)	
Male	34 (59%)	29 (59%)	5 (56%)	
Sleep apnea syndrome	5 (8.6%)	2 (4.1%)	3 (33%)	0.023
Atrial flutter	1 (1.7%)	1 (2.0%)	0 (0%)	>0.99
Diabetes	3 (5.3%)	2 (4.2%)	1 (11%)	0.41
Unknown	1	1	0	
Overweight	10 (17%)	6 (12%)	4 (44%)	0.039
Alcohol	2 (3.4%)	2 (4.1%)	0 (0%)	>0.99
High blood pressure	11 (19%)	7 (15%)	4 (44%)	0.059
Unknown	1	1	0	
Tobacco	15 (26%)	12 (25%)	3 (33%)	0.69
Unknown	1	1	0	
Dyslipidemia	1 (1.8%)	1 (2.1%)	0 (0%)	>0.99
Unknown	1	1	0	
Thrombophilia	3 (5.3%)	2 (4.2%)	1 (11%)	0.41
Unknown	1	1	0	
Splenomegaly	3 (5.8%)	3 (6.8%)	0 (0%)	>0.99
Unknown	6	5	1	
Hematocrit	52.3 (49.0, 54.2)	51.7 (49.0, 54.2)	52.6 (50.6, 53.7)	0.73
Unknown	7	5	2	
Hemoglobin	17.40 (16.45, 18.40)	17.20 (16.38, 18.55)	17.70 (17.50, 18.00)	0.40
Unknown	7	5	2	
Platelets	189 (154, 225)	189 (151, 225)	188 (179, 222)	0.74
Unknown	10	7	3	
Leukocytes	6.00 (4.80, 7.70)	5.85 (4.80, 7.43)	7.00 (5.65, 8.73)	0.20
Unknown	10	7	3	

Significative values are in bold.

¹Median (IQR); n (%)

²Kruskal-Wallis rank sum test; Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

Figure S1 Predictive of thrombosis in a French cohort of 58 HOAH after multivariate logistic regression.



Abbreviation: SAS, Sleep apnea syndrome

La thrombose chez les patients présentant une polyglobulie secondaire à une hémoglobine hyperaffine pour l'oxygène : présentation clinique et facteurs de risque

RÉSUMÉ

Introduction

Les hémoglobines hyperaffines pour l'oxygène (HOAH) sont une cause de polyglobulie secondaire, potentiellement responsable de thromboses et de symptômes d'hyperviscosité. Néanmoins, l'incidence de ce type de complications est inconnue, de même que la meilleure manière de les prendre en charge.

Méthodes

Par le biais d'une revue systématique de la littérature comprenant toutes les publications concernant les patients porteurs d'une HOAH, nous avons cherché à mieux comprendre leur évolution clinique en identifiant les variables associées aux complications liées à la polyglobulie. Pour confirmer les résultats de cette revue systématique de la littérature, nous avons étudié une cohorte multicentrique rétrospective de 58 patients.

Résultats

Nous avons identifié 677 patients porteurs d'une HOAH décrits dans la littérature, avec un âge médian de 33 ans au diagnostic. Une polyglobulie était observée chez 82% des patients avec une hémoglobine médiane (Hb) de 17.3 g/dL et un hématocrite (Hct) médian de 52%. Une thrombose était survenue au diagnostic ou avant celui-ci chez 38 patients (6.8%). En analyse multivariée, l'âge (odds ratio [OR]=4.20, $p<0.001$), l'hématocrite (OR=3.91, $p=0.008$), et la thrombophilie congénitale (OR=63.56 $p<0.001$) étaient associés avec la thrombose. Il n'y avait pas de différence significative dans la survenue d'une thrombose entre les patients traités par saignées et ceux ne l'étant pas ($p=0.9$). Les symptômes d'hyperviscosité concernaient 88 (16%) patients, l'Hct étant la seule variable associée de manière indépendante à leur survenue (OR=3.41, $p=0.012$). Il y avait significativement moins de récurrence de symptômes d'hyperviscosité durant le suivi chez les patients traités par saignées ($p=0.012$).

De manière différente, dans notre cohorte de validation de 58 patients, avec un suivi médian de 59 mois, l'âge ($p=0.006$), le surpoids ($p=0.039$) et le syndrome d'apnées du sommeil ($p=0.023$) étaient associés à la thrombose.

Conclusion

Alors que l'hématocrite est prédictif de la thrombose chez les patients porteurs d'une HOAH, la saignée ne réduit pas leur risque de récurrence. Des études prospectives ou avec un suivi systématique seraient nécessaires pour déterminer le rôle des saignées chez les patients porteurs d'une HOAH.

Mots-clés : Hémoglobine hyperaffine pour l'oxygène, polyglobulie, thrombose, saignées, syndrome d'hyperviscosité

Thrombosis in patients with erythrocytosis due to high oxygen affinity hemoglobin variants: clinical presentation and risk factors

ABSTRACT

Introduction

High oxygen affinity hemoglobins (HOAH) can cause secondary erythrocytosis that may be responsible for thrombosis and/or hyperviscosity symptoms. The incidence of these complications is however unknown, as how to best manage them.

Methods

We conducted a systematic review of literature on patients with HOAH to better understand their clinical course while identifying variables associated with erythrocytosis-linked complications. Findings from this systematic review were confirmed in a retrospective multicentric cohort of 58 patients.

Results

We identified 677 patients with HOAH reported in the literature with a median age at diagnosis of 33 years. Erythrocytosis was observed in 82% of the patients with median hemoglobin (Hb) of 17.3 g/dL and median hematocrit (Hct) of 52%. Thrombosis at/or before diagnosis occurred in 38 patients (6.8%). After multivariable adjustment, age (odds ratio [OR]=4.20, $p<0.001$), hematocrit (OR=3.91, $p=0.008$), and congenital thrombophilia (OR=63.56 $p<0.001$) were associated with thrombosis. No statistical difference in thrombosis onset during follow-up was observed between phlebotomized patients and those who were not ($p=0.9$). Hyperviscosity symptoms were reported in 88 (16%) patients with Hct as sole independent variable associated with this manifestation (OR=3.41, $p=0.012$). There was significantly less hyperviscosity symptoms recurrence during follow-up in phlebotomized patients ($p=0.012$).

In contrast, in our validation cohort of 58 patients with a median follow-up of 59 months, age ($p=0.006$), overweight ($p=0.039$), and sleep apnea syndrome ($p=0.023$) were associated with thrombosis.

Conclusion

Hct is predictive for thrombosis in HOAH patients while phlebotomy did not reduce the risk of recurrence. More studies with systematic follow-up or with a prospective design are needed to assess the role of phlebotomy in individuals with HOAH.

Keywords : High oxygen affinity hemoglobin, erythrocytosis, thrombosis, phlebotomy, hyperviscosity symptoms

