

# Thrombocytoses réactionnelles et thrombocytémie essentielle

## Sommaire :

- principales étiologies des thrombocytoses réactionnelles :
  - thrombocytoses d'entraînement
  - thrombocytose de la carence en fer
  - pathologies inflammatoires et infectieuses
  - suites immédiates d'une splénectomie
- thrombocytémie essentielle :
  - épidémiologie
  - situation clinique
  - biologie
  - diagnostic positif
  - diagnostic différentiel
  - pronostic, évolution, traitement

Si les valeurs normales sont de 150 à 400 G/L, on se préoccupe ici des valeurs > 500 G/l

**Les thrombocytoses sont réactionnelles dans 85-90% des cas (tous âges)**, en général aiguës, découvertes dans un cadre bien précis : stress intense, infection, inflammation, post splénectomie, carence martiale, ou tumeur solide

**Thrombocytémie essentielle (TE) dans 10-15% des cas (exceptionnelle chez l'enfant)**, à évoquer après exclusion des thrombocytoses réactionnelles.

## 1. Principales étiologies des thrombocytoses réactionnelles.

### 1.1. Thrombocytoses d'entraînement : jusqu'à 600- 800 G/l.

- **stress** chirurgical et tous actes chirurgicaux importants (grandes chirurgies abdominales, cardiovasculaires, orthopédiques, thoraciques...), accouchements prolongés, exercice physique intense, grands traumatismes,

- **thrombocytoses de rebond** à la suite du traitement d'une thrombopénie périphérique ou d'une stimulation médullaire franche : suite à une hémorragie abondante ou une anémie hémolytique aiguë, suite au traitement par certains médicaments (vincristine, adrénaline, facteurs de croissance, ATRA), après sevrage de l'alcool chez un éthylique thrombopénie (parfois thrombopénie aiguë sévère).

- **associée à un état cancéreux sous-jacent.**

S'il y a une anémie, elle est fonction de la situation clinique. Souvent il existe une polynucléose neutrophile, alors que la myélémie est absente ou discrète.

### 1.2. Thrombocytose de la carence en fer : modérée, rarement > 700 G/l.

Quelle que soit l'étiologie : saignement chronique (gynécologiques ou digestifs chez l'adulte), carence martiale du nourrisson prématuré ou de mère elle-même carencée en fer. Il y a anémie microcytaire et hypochrome.

*Remarque : une carence martiale majeure aura une numération plaquettaire normale voire diminuée.*

### 1.3. Pathologies inflammatoires et infectieuses: jusque 1000 G/l

Polyarthrite chronique, connectivites, rectocolite hémorragique, colites ulcéreuses, suppurations et toutes infections sévères...

Il y a parallélisme entre l'importance de l'hyperplaquettose et celle de l'état infectieux ou inflammatoire. La sécrétion de cytokines pro inflammatoires (dont l'IL-6) est responsable de la stimulation de la mégacaryopoïèse.

Anémie fréquente, modérée, normochrome normocytaire au début, puis hypochrome microcytaire dans les formes chroniques

### 1.4. Suites immédiates d'une splénectomie : jusque'à 1000 G/L

Quelle qu'en soit l'étiologie (augmentation rapide en quelques jours, jusque'à 1000 G/l après une à trois semaines ; retour à la normale en quelques semaines à deux mois).

L'hyperplaquettose peut atteindre 1500 G/l chez le petit enfant.

Une hyperleucocytose (neutrophiles, lymphocytes, monocytes, éosinophiles) est observée en parallèle.

[éventuellement l'asplénie vraie, constitutionnelle ou acquise (par exemple l'asplénie fonctionnelle du drépanocytaire) est associée à une petite hyperthrombocytose]

**Attention : plusieurs étiologies peuvent se cumuler et majorer l'hyperplaquettose**

### 1.5. Conduite pratique et évolution

En règle générale : absence de complications thrombotiques dans les thrombocytoses réactionnelles < 1000 G/l (au-delà : thromboses veineuses possibles, et un traitement antiagrégant est souhaitable si possible)

#### Fréquence des principales thrombocytoses réactionnelles (Griesshammer et coll).

Toutes les suites de grandes chirurgies :	40%
Infections :	25%
Cancers :	10-15%
Maladies inflammatoires chroniques :	10%
Causes multiples :	2%
Splénectomie :	2%
Divers (saignements, carence martiale, anémie hémolytique auto-immune,...)	1%
Origine indéterminée :	5%

## 2. Thrombocytémie essentielle (TE)

Syndrome myéloprolifératif caractérisé par une thrombocytose et une prolifération excessive de mégacaryocytes. Son diagnostic est souvent difficile car il n'existe à ce jour aucun marqueur spécifique : c'est souvent un diagnostic d'exclusion.

### 2.1. Epidémiologie

Touche l'adulte (50 – 60 ans) avec une égale fréquence de sexe; autre petit pic de fréquence vers 30 ans (femmes)

Incidence = 1 à 2.5 / 100 000 H/an.

## 2.2. Situation clinique

Dans la moitié des cas, l'affection est **asymptomatique** et découverte à la suite de la réalisation d'un hémogramme.

Dans les autres cas les **signes cliniques sont dominés par les accidents thrombotiques et hémorragiques**

Les thromboses sont les plus fréquentes, 3 fois plus souvent artérielles (cerveau, cœur, extrémités) que veineuses (membres inférieurs, porte, hépatique, pulmonaires).

Des microthrombi peuvent induire une érythromélgie, maux de tête, paresthésie, ischémie des extrémités.

Les hémorragies s'observent surtout pour des N° plaquettaires > 1000 – 1500 G/L : cutanées, muqueuses (saignements gastro-intestinaux, uro-génitaux ou d'épistaxis). Elles sont souvent peu sévères, sauf si associées à l'aspirine ou un anticoagulant.

Une splénomégalie de volume modéré est présente dans 20-50 % des cas.

## 2.3. Biologie

### 2.3.1. Hémogramme

- **Numération plaquettaire > 600 G/l** de manière chronique (vérifiée sur 2 hémogrammes après 1-2 mois), dépassant 1000.G/l dans la moitié des cas.

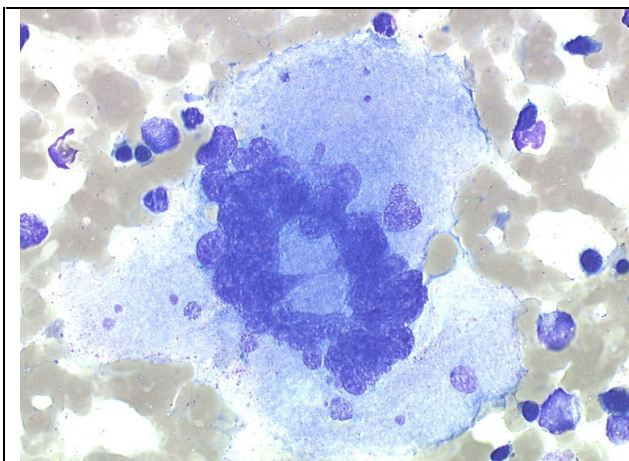
Morphologie plaquettaire parfois anormale: anisocytose plaquettaire, présence de plaquettes géantes avec raréfaction des granulations, fragments de mégacaryocytes ou petits noyaux nus de mégacaryocytes (surtout si thrombocytose > 1000 G/L)

- **Hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles jusqu'à 20 G/l dans 50% des cas.**

Une discrète myélémie (<5%) est possible. Le % de polynucléaires basophiles est rarement > 3%.

- **Absence d'anémie dans la plupart des cas.** Parfois anémie hypochrome microcytaire secondaire à des hémorragies répétées (à différencier de l'hypochromie microcytaire de certaines maladies de Vaquez)

### 2.3.2. Myélogramme et biopsie ostéo-médullaire.



Moelle : richesse normale ou augmentée.

Les mégacaryocytes sont nombreux, de taille géante et avec un noyau hypersegmenté.

BOM : cellularité médullaire normale ou augmentée, avec adipocytes rares. Les MK sont nombreux (taille augmentée et noyau multilobé avec aspect en « ramure de cerf »), volontiers regroupés en petits amas. La myélofibrose collagène est absente, la fibrose réticulinique absente ou modérée

### 2.3.3. Biologie moléculaire.

- **Etude de la clonalité**, basée sur l'analyse des polymorphismes du chromosome X. Maladie clonale dans 70% des cas.

- **Hyperexpression du mRNA du gène PRV-1** dans 20 - 100% des cas selon les séries (les patients PRV1 + semblent avoir un risque accru de thrombose)

- **Recherche d'une mutation du gène JAK2**, retrouvée dans environ 50% des cas. Les patients JAK2+ ont un profil hématologique plus proche de celui d'une M de Vaquez que les autres. Une plus grande fréquence de thromboses veineuses a été rapportée chez les patients mutés JAK2.

### 2.3.4. Autres examens biologiques.

- **Culture in vitro des progéniteurs hématopoïétiques**. Une croissance spontanée des progéniteurs érythroblastiques et mégacaryocytaires est observée dans la majorité des cas. L'aspect est identique ou proche de celui de la M de Vaquez et ne permet pas le diagnostic différentiel, mais il n'y a pas de croissance spontanée dans les thrombocytoses réactionnelles.

- **Dosage de la thrombopoïétine (TPO)** par technique ELISA. Le taux de TPO sérique est élevé ou normal dans les TE, alors qu'il est en général bas dans les thrombocytoses réactionnelles (pas d'explication définitive).

- **Caryotype** : anormal dans 15 à 20% des cas. Les anomalies retrouvées sont peu spécifiques (trisomie 3, 1q-, 20q-, 21q-) et n'ont pas de valeur pronostique clairement établie, mais affirment la clonalité de la maladie  
Absence de chromosome Philadelphie (s'il est présent • il s'agit d'une LMC à forme thrombocytemique, à traiter comme une LMC)

- **Hémostase** : temps de saignement normal chez la majorité des patients. Anomalies fréquentes de l'agrégation plaquettaire (perte de la 1ère et de la 2ème vague d'agrégation à l'adrénaline, défaut d'agrégation au collagène).  
Présence d'anomalies des glycoprotéines plaquettaires [excès de glycoprotéine IIIb (CD 36)]  
Rechercher une maladie de Willebrand acquise (contre indique le ttt à l'aspirine)

- **Hyperuricémie fréquente**.

- **Fausse hyperkaliémie et fausse élévation des LDH** en cas de thrombocytose majeure : artéfact de coagulation dans le tube qui entraîne l'analyse des composants des PLT avec ceux du plasma.

## 2.4. Diagnostic positif

**Le diagnostic de TE demeure un diagnostic d'exclusion.**

Il faut :  
1) distinguer une TE d'une thrombocytose réactionnelle  
2) différencier les TE des autres SMP (associés à une hyperplaquettose)

Le **Polycythemia Vera Study Group** (PVSG, 1997) et l'OMS (2001) ont défini un ensemble de critères diagnostiques, auxquels il faut ajouter l'existence ou non d'une mutation de JAK2.

**Critères de base :**

- numération plaquettaire > 600 G/L (> 400 G/L pour PVSG) pendant > 2 mois.
- présence d'une mutation de JAK2 (nouveau critère).

- Critères complémentaires** : tous les 6 sont nécessaires en l'absence de mutation de JAK2
- absence de cause de thrombocytose réactionnelle
  - Ht <0.51 chez l'homme et <0.48 chez la femme (ou masse sanguine normale)
  - bilan martial normal (ferritinémie normale, ou VGM normal, ou présence de fer dans la MO à la coloration de Perls)
  - Absence de fibrose collagène sur la BOM (ou fibrose modérée limitée au 1/3 de la BOM)
  - Absence de chromosome Philadelphie (ou de réarrangement bcr/abl)
  - Aucune évidence cytogénétique ou morphologique de syndrome myélodysplasique

*Remarque : Les critères clinico-pathologiques européens pour le diagnostic de la thrombocytémie essentielle (Michiels JJ et Thiele J, Int J Hematol 2002 ; 76 : 133-145. Michiels JJ, Hematology Journal 2004 ; 5 : 93-102) ajoutent l'absence de splénomégalie (ou mineure à l'échographie), la formation spontanée de colonies mégacaryocytaires (CFU-Meg), et précisent les critères anatomopathologiques de la BOM (aspect particulier des MK et trame réticulinique normale ou à peine augmentée).*

## 2.5. Diagnostic différentiel

### - Les thrombocytoses réactionnelles

#### - les thrombocytoses et syndromes myéloprolifératifs:

- \* LMC: N° PLT rarement > 1000G/L ; mais hyperleucocytose franche avec forte myélémie ; présence du chromosome Philadelphie
- \* Polyglobulie: N°PLT rarement > 600 G/L, Hte et Hb élevés ; dans de rares cas la mesure du VGT est nécessaire.
- \* Splénomégalie myéloïde: splénomégalie volumineuse, érythromyélie ; myélofibrose nette à la BOM

#### - les thrombocytoses de certaines myélodysplasies

- \* Syndrome 5q- : thrombocytose =400 - 500 G/L ; anémie macrocytaire récidivante.
- \* Anémie réfractaire sidéroblastique avec thrombocytose : maladie rare, souvent associée à une mutation de jak2 ; anémie normo-, micro- ou macrocytaire récidivante, avec excès de sidéroblastes en couronne à la coloration de Perls.
- \* SMD (et LAM) associées aux anomalies cytogénétiques impliquant les régions 3q21 et 3q26 : hyperthrombocytose inconstante.

## 2.6. Pronostic, évolution et traitement

### Espérance de vie

Selon les séries de la littérature elle est raccourcie (de 5 à 10 ans), ou non.

### Evolution

- Vers une myélofibrose avec métaplasie myéloïde dans 5 – 15% des cas, après 15 ans.
- L'incidence de LA secondaire, presque toujours myéloïde, est estimée à 3 – 5%, pas toujours secondaire à la chimiothérapie instaurée.

### Traitement

Traiter les divers risques thrombotiques (tabac, maladies vasculaires, excès de cholestérol, ...)

Aspirine à faibles doses (50 – 100 mg/j)

Patients avec risque thrombotique élevé (âge > 60 ans, ou PLT > 1000 G/L, ou thrombose ou hémorragie) : hydroxyurée + aspirine

Risque intermédiaire (âge = 40 – 60 ans, absence des critères de fort risque) : aspirine ± hydroxyurée

Risque faible (autres pts) : aspirine seule.

L'anagrélide (diminue le nombre et la ploïdie des MK) ou l'interféron alpha sont des alternatives à la chimiothérapie (conseillés chez les pts réfractaires à l'hydroxyurée)

## **Bibliographie**

- Griesshammer M, et al. Aetiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. J Intern Med 1999;245:295-300.
- Brière J. Thrombocytose: orientation diagnostique. Rev Prat 1998;48:1141-1145.
- Pearson TC. Diagnosis and classification of erythrocytoses and thrombocytoses. Baillière's Clinical Haematology 1998;11:695-720.
- Murphy S, et al. Experience of the polycythemia vera study group with essential thrombocythaemia: a final report on diagnostic criteria, survival and leukemic transition by treatment. Semin Hematol 1997;34:29-39.
- Parker Levine S. Thrombocytosis. Wintrobe's Clinical Hematology, G Richard Lee et al, eds, Lippincott Williams and Wilkins, 1998, pp1648-60.
- Delisle V et al. Les thrombocytoses réactionnelles et leur risque thrombotique. ABC 2000;58:508-11.
- Schafer A. Thrombocytosis and thrombocythemia. Blood reviews 2001;15:159-166.
- Sanchez A, Ewton A. Essential thrombocythemia. Arch Pathol Lab Med 2006;130:1144-50
- Harrison CN, Green AR. Essential thrombocythaemia. Best Pract Res Clin Haematol 2006;19:439-53.

**(M. Zandecki, janvier 2007)**