

## Les Thrombocytoses

A. BOUATAY,  
S. BERRIRI,  
M. KORTAS.

**Résumé :** La thrombocytose ou hyperplaquettose est définie par un nombre de plaquettes supérieur à  $450 \times 10^9/l$ . L'exploration de l'hyperplaquettose implique une démarche diagnostique en deux temps : la première consiste à éliminer les hyperplaquettooses secondaires, les hyperplaquettooses familiales et les hyperplaquettooses observées lors des syndromes myélodysplasiques. La seconde étape consiste à reconnaître dans un syndrome myéloprolifératif primitif, ce qui est spécifique à la thrombocytémie essentielle.

La fréquence des complications hémostatiques observées au cours des hyperplaquettooses dépend du caractère secondaire ou primitif de celles-ci. Les thrombocytoses primitives sont très associées à des complications vasculaires d'où l'intérêt de stratifier le risque vasculaire afin de guider l'attitude thérapeutique.

**Mots clés :** thrombocytose, syndromes myéloprolifératifs, thrombocytémie essentielle.

## The Thrombocytosis

**Summary :** The thrombocytosis is defined as a number of platelets higher than  $450 \times 10^9/l$ . The exploration of thrombocytosis implies diagnosis reasoning in two phases : the first consists in eliminating the reactive causes, the familial thrombocytosis and the myelodysplastic syndromes. The second step consists in recognizing in a primitive myeloproliferative syndrome, what is specific to the essential thrombocythemia.

The primitive thrombocytosis are associated with haemostatic complications, hence the significance of stratifying the vascular risk in order to guide the therapeutic attitude.

**Key Words :** thrombocytosis, myeloproliferative syndrome, essential thrombocythemia.

Laboratoire d'hématologie  
CHU Farhat Hached Sousse.

## Introduction

La thrombocytose ou hyperplaquettose est définie par une augmentation du nombre des plaquettes au delà de  $450 \times 10^9/l$ , retrouvée lors de plusieurs examens successifs, le plus souvent de découverte fortuite à l'occasion d'un bilan sanguin réalisé de manière systématique ou devant un tableau clinique a priori sans relation avec une anomalie du chiffre de plaquettes. Les causes sont multiples : il s'agit le plus souvent de thrombocytoses

secondaires ou réactionnelles, transitoires et modérées, exceptionnellement de thrombocytoses primitives, chroniques dont les plus importantes sont celles reliées à un syndrome myéloprolifératif, particulièrement la thrombocytémie essentielle.

## Numération et paramètres plaquettaires

La numération plaquettaire est effectuée sur sang prélevé

par ponction veineuse et recueilli dans un tube contenant un anticoagulant, l'éthylène diamine tétra-acétique (EDTA). Elle est réalisée par des analyseurs d'hématologie. La plupart des automates utilisent le principe Coulter avec une détection des cellules par variation d'impédance et dont le critère de comptage et de reconnaissance des plaquettes est la taille qui permet de les séparer des particules interférentes. Certains automates utilisent la détection optique des cellules ; la taille, la structure et la complexité cellulaire sont les critères de reconnaissance des plaquettes. Dans certaines situations pathologiques, des particules interférentes (schizocytes, microsphérocytes, microcytes, complexes immuns circulants, débris cellulaires) réalisent un mimétisme parfait, quant à leur volume, leur nombre et leur histogramme de distribution provoquant une surestimation du nombre des plaquettes (la pseudothrombocytose). Dans ce cas le recours à la méthode manuelle sur microscope optique est obligatoire tout en sachant que le coefficient de variation est de 25-30% [1]. Les automates d'hématologie, en plus du nombre de plaquettes, fournissent d'autres paramètres plaquettaires (le volume moyen plaquettaire : VMP, l'indice de distribution plaquettaire : IDP, le thrombocrite : THT) mais leur rôle dans le diagnostic des thrombocytoses demeure peu clair. L'IDP est le paramètre le plus utile dans le diagnostic différentiel des thrombocytoses puisqu'il permet d'apprécier l'hétérogénéité de la population plaquettaire. L'IDP est souvent élevé dans les thrombocytoses primitives ce qui reflète une anisocytose plaquettaire. Par contre dans les thrombocytoses réactionnelles, la population est plus homogène et par conséquent l'IDP est normal [2]. En effet, il a été rapporté que le VMP est normal dans les syndromes myéloprolifératifs (SMP) malgré la présence de macroplaquettes, cela est dû à une augmentation concomitante du nombre de petites plaquettes. Par contre, les thrombocytoses réactionnelles ont un VMP réduit [3].

## Démarche diagnostique d'une hyperplaquettose

Après avoir éliminé une éventuelle pseudothrombocytose, l'exploration d'une hyperplaquettose implique une démarche diagnostique en deux temps (Figure 1) : la première consiste à éliminer les hyperplaquettooses secondaires, les hyperplaquettooses familiales et les hyperplaquettooses observées lors de certains syndromes myélodysplasiques (SMD). La seconde étape consiste à reconnaître dans un syndrome myéloprolifératif primitif (SMP), ce qui est spécifique à la thrombocytémie essentielle (TE). Selon les critères diagnostiques les plus récents, proposés par l'OMS (2008) et illustrés dans le Tableau I, tous les arguments positifs pouvant plaider en faveur de la prolifération clonale autonome doivent être exploités. Ces nouveaux critères ont vocation à remplacer ceux du Polycythemia Vera Study Group (PVSG), auquel on reproche d'être exclusivement des critères d'élimination basés, en dehors de l'hyperplaquettose elle-même et des données de biopsie médullaire qu'on ne savait pas parfaitement exploiter à l'époque, sur des critères essentiellement négatifs [4,5,6,7,8,9].

### 1. Reconnaître un SMP primitif

La première étape consiste à éliminer une hyperplaquettose secondaire. Les infections ou les maladies inflammatoires chroniques, les néoplasies sont facilement reconnues grâce au contexte clinique et à la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique (vitesse de sédimentation, protéine C réactive). L'abaissement du taux de la ferritinémie permet d'identifier les hyperplaquettooses liées à une carence martiale. Les hyperplaquettooses liées à une asplénie où le frottis sanguin montre la présence de corps de Jolly, sont beaucoup moins fréquemment discutées. La deuxième étape consiste à éliminer un SMD ; l'étude minutieuse du frottis sanguin, qui montre souvent des anomalies quantitatives et qualitatives des 3 lignées, le myélogramme avec coloration de Perls pour la recherche de sidéroblastes en couronne, l'étude cytogénétique et moléculaire qui peut révéler des anomalies cytogénétiques (délétion du bras

court du chromosome 5), sont nécessaires pour identifier les SMD avec hyperplaquetoses [8,10].

## 2. Reconnaître une thrombocytémie essentielle

Cette étape consiste à reconnaître une TE au sein des hyperplaquetoses appartenant à un SMP.

- Ecarter une leucémie myéloïde chronique (LMC) : Les formes à début thrombocytémiques de LMC sont faciles à identifier par la recherche du chromosome Philadelphie [t(9 ; 22) (q34 ; q11)] par analyse cytogénétique ou la mise en évidence du transcrite de fusion BCR/ABL par biologie moléculaire.
- Ecarter une Polyglobulie de Vaquez (PV) : le diagnostic repose désormais sur l'association de deux critères majeurs (1. Hémoglobine > 18.5 g/dl chez l'homme et 16.5 g/dl chez la femme ou toute autre preuve de l'augmentation de la masse globulaire érythrocytaire, 2. Présence de JAK2 V617F ou d'autres mutations similaires de JAK2) et d'un critère mineur (1. Biopsie médullaire montrant une hyperplasie cellulaire portant sur les lignées érythrocytaire, granulocytaire, mégacaryocytaire, 2. Taux d'érythropoïétine sérique au dessous des valeurs normales de références, 3. Pousse spontanée des progéniteurs érythrocytaires in vitro) [7,9].
- Ecarter la myélofibrose primitive : les nouveaux critères de l'OMS 2008 exigent 3 critères majeurs (1. Présence d'une prolifération mégacaryocytaire accompagnée par la présence de fibrose réticulinique ou collagène ou en l'absence de fibrose réticulinique significative, les anomalies morphologiques mégacaryocytaires doivent être accompagnées par une augmentation de la cellularité médullaire caractérisée par une prolifération granuleuse et souvent une érythropoïèse diminuée, 2. Absence des critères retenus par l'OMS en faveur du diagnostic de : PV, LMC, SMD ou d'une autre maladie maligne de la lignée myéloïde, 3. Présence de la mutation JAK2V617F ou d'un autre marqueur de clonalité) et 2 critères mineurs (1. Leuco-érythroblastose sanguine, 2. Augmentation des taux sériques de lactate déshydrogénase (LDH), 3. Anémie, 4. Splénomégalie palpable) [7,9].
- Le diagnostic exige la présence des quatre critères suivants, selon la définition de l'OMS, pour reconnaître

une TE :

1. Augmentation persistante du nombre de plaquettes  $\geq 450 \times 10^9/L$
2. Prolifération, en biopsie médullaire, prédominant sur la lignée mégacaryocytaire et faite d'une majorité d'éléments mûrs et de grande taille. Pas d'augmentation significative de la granulopoïèse neutrophile ni de l'érythropoïèse et pas d'excès d'éléments immatures dans ces deux lignées
3. Absence des critères retenus par l'OMS en faveur du diagnostic de PV, MP, LMC, SMD ou d'une autre maladie maligne de la lignée myéloïde
4. Présence de la mutation JAK2 V617F ou d'un autre marqueur de clonalité. [7,9]

## Etiologies des thrombocytoses

Les étiologies des hyperplaquetoses sont diverses ; il s'agit le plus souvent de thrombocytoses secondaires et exceptionnellement de thrombocytoses primitives. De rares cas de thrombocytoses familiales ont été décrits.

### 1. Thrombocytoses secondaires

Les thrombocytoses secondaires réactionnelles sont de loin les plus fréquentes. Les causes sont multiples ; l'interrogatoire et l'examen clinique conduisent à la réalisation d'un bilan sanguin permettant d'orienter le diagnostic dans la plupart des cas.

#### 1.1 Hyperplaquettose d'entraînement

Ces hyperplaquetoses sont modérées et transitoires. Il s'agit de thrombocytoses de rebond survenant à la suite du traitement d'une thrombopénie périphérique ou d'une régénération médullaire d'aplasie chimio-induite. Les anémies hémolytiques et les hémorragies aiguës importantes peuvent provoquer une augmentation transitoire du nombre de plaquettes [11,12].

#### 1.2 Carence martiale

Les carences martiales s'accompagnent d'une thrombocytose modérée ( $600-800 \times 10^9/l$ ). L'hémogramme montre une anémie microcytaire hypochrome associée à une hyperplaquettose. Toutefois, l'épuisement des réserves de fer, reconnu grâce à la diminution du taux de

ferritinémie, permet d'identifier les hyperplaquetoses secondaires à une carence martiale [11,13,14].

### 1.3 Syndromes inflammatoires

Les syndromes inflammatoires infectieux (bactérien, viral ou parasitaire) ou non infectieux (maladies inflammatoires comme la polyarthrite chronique, les connectives, la rectocolite hémorragique, le purpura rhumatoïde...) représentent respectivement environ 31% et 9% des cas de thrombocytoses [15]. Ces états sont en général facilement reconnus grâce au contexte clinique évocateur et à la recherche d'un syndrome inflammatoire biologique.

### 1.4 Splénectomie et asplénie

L'hyperplaquetose est constante dans les suites d'une splénectomie, quelle que soit l'étiologie, le nombre de plaquette tend à augmenter pouvant atteindre 1 million/mm<sup>3</sup>. Le syndrome d'asplénie, constitutionnel ou acquis (thromboses répétées intra spléniques des drépanocytoses homozygotes) peut s'accompagner d'une thrombocytose permanente souvent élevée [12,13].

### 1.5 Autres étiologies

La plupart des tumeurs ainsi que certains médicaments tels que les dérivés de pervenche, les corticoïdes, les sympathomimétiques, l'acide rétinoïde et certains facteurs de croissance sont susceptibles de provoquer une hyperplaquetose [13].

## 2. Thrombocytoses familiales

De rares cas de thrombocytoses familiales ont été décrits. Il s'agit d'une entité à part de thrombocytose primitive liée soit à une anomalie du gène de c-Mpl soit à une anomalie du gène de TPO, soit de cause inconnue. Il s'agit d'un désordre génétique très hétérogène. La transmission peut être autosomale dominante, autosomale récessive ou liée au chromosome X [16,17,18].

## 3. Thrombocytoses primitives

### 3.1 Thrombocytoses des syndromes myélodysplasiques

Sous le terme SMD est regroupé un ensemble de désordres clonaux touchant les cellules souches hématopoïétiques myéloïdes. Les SMD qui associent générale-

ment une moelle hyperplasique, cytopénies périphériques, dysplasies des trois lignées hématopoïétiques, sont répartis en plusieurs entités reconnues par la classification OMS. Les syndromes myélodysplasiques pouvant se révéler par une hyperplaquetose sont essentiellement le syndrome 5q- et l'anémie réfractaire sidérolastique avec thrombocytose majeure [19,20,21].

### 3.2 Thrombocytoses des syndromes myéloprolifératifs

Le syndrome myéloprolifératif se définit par une prolifération maligne des trois lignées sanguines avec prédominance plus ou moins marquée de l'une d'entre elles. Cette prolifération peut aller jusqu'à étouffer les autres lignées. La thrombocytose n'apparaît pas exclusivement dans la TE, elle est également présente dans les autres SMP.

#### 3.2.1 Leucémie myéloïde chronique

La LMC est un syndrome myéloprolifératif caractérisée par un échange de matériel génétique : la translocation t(9 ;22), qui entraîne la formation d'un chromosome 22 anormal, dénommé chromosome Philadelphie (Ph). Cette translocation conduit à la formation du gène de fusion BCR-ABL. La protéine Bcr-Abl, par son activité Tyrosine Kinase dérégulée, est responsable de la maladie. La recherche du chromosome Philadelphie par analyse cytogénétique ou la mise en évidence du transcrite de fusion BCR-ABL par biologie moléculaire, permettent d'identifier les formes à début thrombocytémique de la LMC [8,11]. Une fois cette première distinction effectuée, il reste à tenter de reconnaître ce qui est spécifique à chacun des SMP Philadelphie négatifs.

#### 3.2.2 SMP Philadelphie négatifs

La thrombocytémie essentielle, la polyglobulie de Vaquez et la myélofibrose primitive sont regroupés sous la dénomination de SMP Philadelphie négatifs.

En 2005, une mutation ponctuelle acquise intéressant le gène codant pour la protéine Janus Kinase sur le chromosome 9 a été découverte; la mutation se traduit par la substitution d'une valine en phénylalanine en position 617. La description de cette mutation JAK2 V617F a constitué un nouveau critère de diagnostic à prendre en compte, d'autant plus que cette mutation s'est avérée présente non seulement chez plus de 90% des PV mais

aussi chez près de 50% des TE et des MP [8,22]

### 3.2.2.1 Polyglobulie de Vaquez

Il s'agit d'une maladie clonale de la cellule souche hématopoïétique multipotente. L'expression hématologique de la maladie prédomine sur la lignée érythrocytaire ; les progéniteurs érythrocytaires sont capables de prolifération spontanée du fait de leur sensibilité anormale à des traces d'érythropoïétine. La description de la mutation JAK2 chez plus de 90% des PV et chez près de 50% de TE constitue un argument de poids en faveur d'une prolifération clonale autonome et fournit un nouvel argument positif au diagnostic de SMP primitif mais ne saurait être considéré comme spécifique de la TE. [8,11,22,23].

### 3.2.2.2 Myélofibrose primitive

La MP est le plus dangereux des syndromes myéloprolifératifs chroniques, caractérisée par l'association d'une myéloprolifération et d'une myélofibrose. La myéloprolifération résulte de l'expansion clonale de progéniteurs hématopoïétiques pathologiques alors que les fibroblastes sont polyclonaux, suggérant que la myélofibrose résulte d'un processus réactionnel. La thrombocytose, fréquente surtout au début de la maladie, est généralement modérée mais peut atteindre  $1000$  à  $2000 \times 10^9 / l$  [24].

## Thrombocytémie essentielle

La TE est la plus fréquente des SMP Philadelphie négatifs. La découverte en 2005 de la mutation de JAK2 est une avancée majeure qui ouvre des perspectives nouvelles pour le diagnostic positif et pour la thérapeutique.

### 1. Epidémiologie

La thrombocytémie essentielle est un SMP rare (l'incidence varie entre 0.1 et 2.4 cas pour 105 personnes par an) de prédominance féminine. L'âge médian est de 72 ans chez les femmes, contre 67 ans chez les hommes. La fréquence de la maladie est très faible chez l'enfant [10, 25].

### 2. Physiopathologie

La thrombocytémie essentielle est un SMP caractérisé

par une augmentation du nombre des plaquettes (généralement  $> 600 \times 10^9 / l$ ) liée à une surproduction des mégacaryocytes. Une anomalie de la régulation de la prolifération mégacaryocytaire par la thrombopoïétine (TPO), qui est la principale hormone dans la régulation de la différenciation et la maturation plaquettaire, et son récepteur c-Mpl, est responsable de la maladie.

L'augmentation de la TPO libre plasmatique avec une hypersensibilité des mégacaryocytes à celle-ci induisent la surproduction plaquettaire [26,27]. La découverte de la mutation V617F dans le gène codant pour la tyrosine kinase Janus Kinase 2 (JAK2 V617F), tyrosine kinase cytoplasmique qui intervient dans le signal issu des récepteurs de cytokines a bouleversé la démarche diagnostique des SMP. Cette mutation, située dans le domaine d'auto-inhibition JH2 de JAK2 qui régule négativement l'activité kinase de la protéine, entraîne une hyperactivation de la kinase responsable d'une prolifération cellulaire incontrôlée [8].

### 3. Clinique

Elle est généralement asymptomatique et elle est découverte d'une manière fortuite à l'occasion d'un hémogramme. Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont les céphalées. Par ailleurs les signes cliniques sont dominés par les hémorragies et les thromboses qui sont cliniquement sévères dans environ 1/3 des cas. Une splénomégalie modérée est présente dans 50 à 80% des cas, une hépatomégalie est rarement observée [5,10].

### 4. Diagnostic biologique

L'hémogramme montre une hyperplaquettose généralement supérieure à  $600 \times 10^9 / l$ , persistante pendant plusieurs semaines. Une thrombocytose majeure dépassant  $1500 \times 10^9 / l$  est habituelle, elle survient dans environ la moitié des cas et peut même atteindre  $5000 \times 10^9 / l$ . La morphologie des plaquettes est anormale, des plaquettes géantes avec raréfaction des granulations, des fragments de mégacaryocytes sont parfois retrouvés sur le frottis. Une anisocytose plaquettaire est souvent observée. La biopsie ostéomédullaire montre une prolifération prédominant sur la lignée mégacaryo-



cytaire avec augmentation du nombre d'éléments matures et de grande taille groupés en amas [4,6,10].

### 5. Complications hémostatiques

Il est important de rechercher chez les patients atteint de TE les complications qui sont la conséquence du risque vasculaire : thromboses artérielles ou veineuses, accidents ischémiques mineurs par occlusion réversible de la microcirculation et les complications hémorragiques.

#### 5.1. Accidents thrombotiques

Les thromboses artérielles (accidents vasculaires cérébraux, infarctus du myocarde, angine de poitrine, occlusions de l'artère rétinienne ou thromboses artérielles périphériques) ou veineuses (thromboses veineuses profondes, embolies pulmonaires et thromboses portales) révèlent la maladie dans 8 à 84% des cas [10]. L'étude de Cortelazzo et al. [28] a permis une stratification du risque de thrombose globalement confirmée par les travaux ultérieurs. L'âge augmente le risque de thrombose qui progresse de 1.7% avant 40 ans à 15.1% patient / année après 60 ans [10]. Le rôle de la mutation de JAK2

sur le risque thrombotique est controversé. Des études récentes viennent de mettre en évidence un effet positif de la mutation JAK2 sur l'état d'activation des plaquettes ou des leucocytes [29]. La survenue de thrombose chez des patients atteints de TE vient d'être associée à la clonalité de la maladie. En effet l'incidence d'accidents thrombotiques est quatre fois plus importante dans le groupe de TE monoclonale (60%) que celui de TE polyclonale (15%) [10,31]. Le rôle du nombre de plaquettes sur le risque thrombotique reste aussi controversé. Certaines observations ont conduit à évoquer un nombre élevé de plaquettes dans la pathogénie de la thrombose. D'autres ont montré que les patients thrombocytémiques ayant un nombre de plaquette inférieur à  $600 \times 10^9/l$  peuvent développer des manifestations thrombotiques [32].

#### 5.2. Complications hémorragiques

Les manifestations hémorragiques de la TE sont le plus souvent des incidents mineurs : hémorragies cutanéo-muqueuses récidivantes. Les hémorragies sévères (gastro-intestinales, hématomes, hémarthroses, hémorragies après extraction dentaire) sont moins fréquentes.

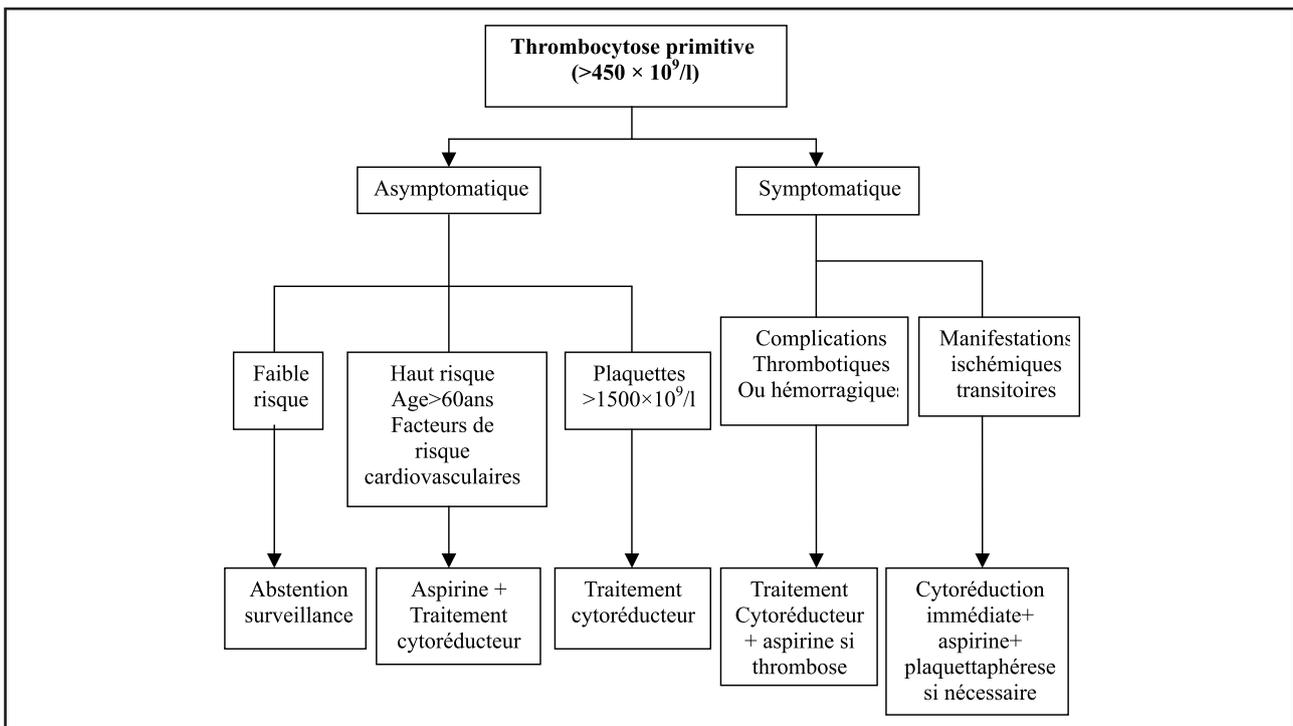


Figure 2 : Arbre décisionnel : Prise en charge d'une thrombocytose [38].

Quelques cas d'hémorragies cérébro-méningées ont été signalés. Le risque hémorragique est donc corrélé à l'augmentation du nombre de plaquettes au-dessus de 1000 voire 1500×10<sup>9</sup>/L. Cette anomalie se corrige après réduction du nombre des plaquettes [32].

### 5.3. Manifestations ischémiques

Les accidents thrombotiques mineurs par occlusion réversible de la microcirculation sont à l'origine de manifestations atypiques transitoires à expression neurologique, oculaire ou coronarienne ou touchant les extrémités des membres de façon souvent moins évocatrice que les érythromélagies [32]. Celles-ci sont dues à une activation des plaquettes, apparaissant parfois dès que leur nombre dépasse 400 x 10<sup>9</sup>/L, et finissent par aboutir à la formation de thrombi plaquettaires dans la microcirculation déterminant la zone douloureuse [10].

## 6. Traitement de la TE

La prise en charge d'une TE dépend de la stratification du risque vasculaire de cette thrombocytémie (Figure 2).

### 6.1. Traitements antiagrégants plaquettaires

L'objectif thérapeutique est la prévention des complications vasculaires : manifestations vasomotrices ou ischémiques transitoires; complications thromboemboliques ou plus rarement hémorragiques qui font toute la gravité de la maladie. La justification du recours à un traitement antiagrégant a été établie à la fois sur des bases théoriques (existence d'une hyperactivité plaquettaire jouant un rôle direct dans les manifestations vasomotrices et ischémiques transitoires) et pratiques (effet clinique spectaculaire de l'aspirine à faible dose sur ces manifestations). L'action de l'aspirine consiste à inhiber de manière irréversible la cyclo-oxygénase plaquettaire, la synthèse du thromboxane A<sub>2</sub> et l'activation plaquettaire. Son effet s'exerce à partir de doses faibles, de 40 à 100 mg par jour. À ces doses, le risque hémorragique, bien qu'il soit habituellement considéré comme plus fréquent chez un patient thrombocytémique qu'en l'absence de SMP, est jugé insignifiant. Il peut devenir significatif en cas de cumul des risques liés au traitement antiagrégant et à un nombre très élevé de plaquettes, en pratique au-dessus de 1000 à 1500 x 10<sup>9</sup>/l. Les indica-

tions indiscutables de l'aspirine sont les manifestations microvasculaires et ischémiques transitoires [10]. La ticlopidine est un antiagrégant plaquettaire par inhibition de la liaison ADP dépendante du fibrinogène à la membrane plaquettaire. Son efficacité semble analogue à celle de l'aspirine, au moins comme traitement de fond. On manque en revanche de données sur l'intérêt des antiagrégants plus récents tels que le clopidogrel, pourtant communément utilisé, ou sur l'abciximab [10].

### 6.2. Traitements cytoréducteurs

L'indication d'une réduction du nombre des plaquettes est actuellement admise dans toutes les TE à risque élevé, du fait de l'âge supérieur à 60 ans ou d'un antécédent thrombotique. L'objectif recommandé actuellement est le retour à un nombre de plaquettes normal. Avant l'âge de 60 ans, il est suggéré d'avoir recours aux seuls médicaments cytoréducteurs réputés dépourvus d'effet leucémogène (interféron alpha et anagrélide). Si l'efficacité de ces deux agents pour faire baisser le nombre des plaquettes est démontré, il n'en va pas de même pour la réduction du risque thrombotique, leur innocuité ni leur tolérance à long terme [8,33].

#### 6.2.1. Hydroxyurée

L'hydroxyurée est le traitement de référence. Son efficacité pour la réduction prolongée du nombre de plaquettes, l'excellente tolérance, ainsi que la faible toxicité hématologique du produit à court terme, sont maintenant solidement établies. C'est le seul médicament pour lequel la diminution de l'incidence des thromboses a été démontrée, chez les TE à risque, par comparaison à des patients non traités [34,35].

#### 6.2.2. Pipobroman

L'efficacité du pipobroman pour la réduction prolongée du taux de plaquettes, la bonne tolérance et la toxicité hématologique limitée du produit, à court terme, sont également bien établies. L'efficacité de la réduction plaquettaire sur la fréquence des manifestations thrombotiques chez les thrombocytémies à haut risque n'est connue qu'au travers d'études de cohortes. Elles ne permettent pas d'affirmer qu'il y a un effet favorable sur le risque de thrombose [10,34].

#### 6.2.3. Busulfan

Malgré le risque aplasiant de cet agent alkylant, certains

Tableau I : Thrombocytémie essentielle : Critères diagnostiques de l'Organisation Mondiale De La Santé [7,9,10].

Critères proposés par l'OMS en 2001 pour le diagnostic de thrombocytémie essentielle	Critères révisés proposés par l'OMS pour le diagnostic de thrombocytémie essentielle en 2008
<p><b>Critères positifs</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Nombre de plaquettes supérieur à <math>600 \times 10^9/l</math></li> <li>- Histologie médullaire montrant une prolifération prédominant sur la lignée mégacaryocytaire, avec augmentation du nombre d'éléments matures et de grande taille.</li> </ul> <p><b>Critères d'exclusion</b></p> <p><b>1. Absence de polyglobulie primitive</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Masse globulaire normale ou taux d'hémoglobine &lt; 18,5 g/dl chez l'homme, &lt; 16,5 g/dl chez la femme.</li> <li>- Présence de fer médullaire à la coloration de Perls, ferritine normale, volume globulaire moyen normal.</li> <li>- Si la condition précédente n'est pas remplie, s'assurer qu'un traitement martial n'augmente pas la masse globulaire ou le taux d'hémoglobine à des valeurs de polyglobulie.</li> </ul> <p><b>2. Absence de LMC</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de chromosome Philadelphie et du transcrite de fusion BCR/ABL.</li> </ul> <p><b>3. Absence de MP</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de fibrose collagène.</li> <li>- Fibrose réticulinique absente ou minime.</li> </ul> <p><b>4. Absence de SMD</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Absence de délétion du bras long du chromosome 5 del (5q), de translocation t(3;3) (q21;q26), d'inversion du chromosome 3 inv (3) (q21q26).</li> <li>- Absence de dysplasie granuleuse significative, micromégacaryocytes absents ou très rares.</li> </ul> <p><b>5. Absence d'argument pour une thrombocytose réactionnelle</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pas d'inflammation ou d'infection sous-jacente.</li> <li>- Absence de néoplasie sous-jacente.</li> <li>- Pas de splénectomie préalable.</li> </ul>	<p><b>Le diagnostic exige la présence des quatre critères suivants :</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Augmentation persistante du nombre de plaquettes <math>\geq 450 \times 10^9/L^a</math></li> <li>2. Prolifération, en biopsie médullaire, prédominant sur la lignée mégacaryocytaire et faite d'une majorité d'éléments mûrs et de grande taille. Pas d'augmentation significative de la granulopoïèse neutrophile ni de l'érythropoïèse et pas d'excès d'éléments immatures dans ces deux lignées.</li> <li>3. Absence des critères retenus par l'OMS en faveur du diagnostic de PV, MP, LMC, SMD ou d'une autre maladie maligne de la lignée myéloïde.</li> <li>4. Démonstration de la mutation JAK2 V617F ou d'un autre marqueur de clonalité ou en l'absence de marqueur de clonalité : absence d'argument en faveur d'une thrombocytose réactionnelle.</li> </ol>

lui restent fidèles pour le traitement des individus très âgés en raison de la possibilité de contrôler les plaquettes grâce à des cures courtes et très. [10,34].

### 6.2.4. Interféron alpha

L'interféron alpha est une cytokine obtenue par génie génétique a une triple action : action antivirale, action immunomodulatrice et action immunoproliférative. L'efficacité de l'interféron alpha administré par voie sous cutanée pour la réduction du taux de plaquettes de patients thrombocytemiques est démontrée par de nombreuses études de cohortes [36]. La disparition des manifestations cliniques avec la normalisation du nombre des plaquettes est habituelle, mais sans données précises sur l'effet antithrombotique chez les patients à haut risque. La seule indication consacrée par l'usage est la TE chez la femme enceinte [10,36]

### 6.2.5. Anagrélide.

L'anagrélide est la forme orale d'un composé imidazoquinazoline, initialement proposé comme antiagrégant plaquettaire à dose élevée. Il exerce son effet cytoréducteur exclusivement ou presque sur les plaquettes par un blocage de la différenciation plus que de la prolifération mégacaryocytaire. L'efficacité de l'anagrélide pour la réduction du taux de plaquettes est largement démontrée. Le taux de réponse, complète ou partielle, est de 94% et peut être très précoce [37].

## Conclusion

Les thrombocytoses primitives ou clonales sont beaucoup plus rares que les thrombocytoses réactionnelles, elles regroupent des maladies très hétérogènes et dont la thérapeutique dépend en grande partie des mécanismes moléculaires qui en sont responsables.

La thrombocytemie essentielle est un SMP dont le diagnostic repose sur l'élimination de toutes les autres étiologies des hyperplaquetoses. La conduite thérapeutique est à adapter au cas par cas, selon une stratification du risque vasculaire, permettant ainsi une meilleure prise en charge des patients thrombocytemiques.

## Références

1. Trzeciak MC, Bordet J. Exploration de l'hémostase primaire. *Encycl Méd Chir ; Hématologie* 2002 ; 13-019-A-10 ; 5p.
2. Osselear JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clinical Chemistry* 1997 ; 43 (6) ; 1072-6.
3. Jackson SR, Carter JM. Platelet Volume: laboratory measurement and clinical application. *Haemostasis and thrombosis. Blood Rev* 1993 ; 7: 104-113.
4. Brière J, Bellucci S, Abgrall J et al. Thrombocytemie essentielle: nouvelles perspectives diagnostiques et thérapeutiques. *Hématologie* 2006 ; 12 (5) : 315-329.
5. Brière J. Thrombocytemie essentielle. *Hématologie* 2001 ; 7 (3) : 221-230.
6. Michiels J, Bernema Z, Van Bockstaele D et al. Critères diagnostiques actuels des syndromes myéloprolifératifs (SMP), thrombocytemie essentielle (TE), polyglobulie de Vaquez (PV) et myélofibrose idiopathique (MFI). *Patho Bio* 2007 ; 55 : 92-104.
7. Brière J. Révision des critères diagnostiques de l'OMS pour les PV, TE et MPF. *Hématologie* 2008 ; 14 ; 3 ; 208-15. [8] Viallard JF. Conduite à tenir devant une thrombocytose. *La Revue de Médecine Interne* 2010. In Press.
9. Vardiman JW, Thiele J, Arber DA, Brunning RD, Borowitz MJ, Porwit A, Harris NL, Le Beau MM, Hellström-Lindberg E, Tefferi A, Bloomfield CD. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia : rationale and important changes. *Blood* 2010 ; 114 ; 5 ; 937-951.
10. Brière J. Thrombocytemie essentielle. Critères du diagnostic ; Stratification pronostique ; Ebauche de stratégie thérapeutique. *Encycl Méd Chir, Hématologie* 2006 ; 13-020-B05.
11. Chomel JC, Sorel N, M-Rousse C, Turhan AG. Les syndromes myéloprolifératifs. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 2009 ; 24 : 69-85.
12. Delisle V, Sultan-Alfonsi AM, Souchet JL et al. Les thrombocytoses réactionnelles et le risque thrombotique. *Ann Biol Clin* 2000 ; 58 (4) : 508-511.
13. Mialou V, Kagialis- Girard S, Galambrun C et al. Thrombocytoses et thrombocytemies essentielles de l'enfant. *Archives de pédiatries* 2005 ; 12 ; 8 : 1249-1250.

14. Dan K. Thrombocytosis in iron deficiency anemia. *Inter Med* 2005 ; 44 : 1025-1026.
15. Griesshammer M, Bangerter M, Sauer T et al. Etiology and clinical significance of thrombocytosis: analysis of 732 patients with an elevated platelet count. *J Med Int* 1999 ; 245 : 295-300.
16. Dommergues JP, Meunier BB, Drouglazet V et al. Hyperplaquetoses de l'enfant : abords pratiques. *J Ped Pericult* 1993 ; 6 ; 8 : 451-454.
17. Fernandez-Robles E, Vermeylen C, Martiat Pet al. Familial essential thrombocythemia. *Pediatr Hematol Oncol* 1999 ; 7 : 373-376.
18. Stuhmann M, Bashawri L, Ahmed M et al. Familial thrombocytoses as a recessive, possibly X-linked trait in an Arab family. *Br J Haematol* 2001; 112 (3) : 616-620.
19. Vardiman JW, Harris NL, Brunning RD. The World Health Organisation (WHO) classification of the myeloid neoplasm. *Blood* 2002 ; 100 (7) : 2292-2302.
20. Santana-Davila R, Holtan SG, GW Dewald et al. Chromosome 5q deletion : specific diagnostic and cytogenetic details among 358 consecutive cases from a single institution. *Leukemia Research* 2008 ; 32 : 407-411.
21. Gérard J, Dubois Galopin F, Gardembas-Pain M et al. Thrombocytémie majeure et anémie réfractaire avec sidéroblastes en couronne. Une entité provisoire dans la classification OMS des hémopathies. *Ann Biol Clin* 2005 ; 63 (6) : 653-659.
22. Marie I, Hervé F. Mutation de la protéine Kinase JAK2 au cours de la polyglobulie de Vaguez : nouvelles perspectives thérapeutiques et diagnostiques. *Rev Méd Inter* 2006 ; 27 (10) : 473-477.
23. Brière J, Peynaud-Demory E, Guilmin F et al. Polyglobulies primitives. *Encycl Méd Chir Hématologie* 1998 ; 13-006-L-10 ; 17p.
24. Caroline M, Kerdilès L, Praloran V et al. La splénomégalie myéloïde : de données récentes à un modèle physiopathologique. *Hématologie* 2002 ; 8 (3) : 187-196.
25. Kutti J, Bridell N. Epidemiology of the myeloproliferative disorders: Essential thrombocythemia, polycythemia vera and idiopathic myelofibrosis. *Patho Bio* 2001 ; 49 : 164-166.
26. Wang JC, Chen C et al. Blood thrombopoietin levels in clonal and reactive thrombocytoses. *Am J Med* 1998 ; 104 (5) : 451-455.
27. Teofili L, Pierconti F, Di Febo A. The expression pattern of c-Mpl in megacaryocytes correlated with thrombotic risk in essential thrombocythemia. *Blood* 2002 ; 100 : 714-717.
28. Cortelazzo S, Viero P, Finazzi G et al. Incidence and risk factors for thrombotic complications in a historical cohort of 100 patients with essential thrombocytémie. *J Clin Oncol* 1990 ; 8 : 556-562.
29. Falanga A, Marchetti M, Vignoli A et al. V617F JAK-2 mutation in patients with essential thrombocythemia: relation to platelet, granulocyte, and plasma hemostatic and inflammatory molecules. *Experimental Hematology* 2007 ; 35 (9) : 1476.e1-1476.e11.
30. Bellucci S. Complications thrombotiques des thrombocytoses/thrombocytémies. *Sang Thrombose Vaisseaux* 2002 ; 14 (8) : 477-483.
31. André-Kerneis E, Gaussem P. Pathologies de l'hémostase liées aux plaquettes au cours de la thrombocytémie essentielle. *Ann Biol Clin* 2004 ; 62 (3) : 279-290.
32. Michiels JJ. Platelet mediated microvascular inflammation and thrombosis in thrombocythemia vera: a distinct aspirin-reponsive arterial thrombophilia. *Patho Bio* 2003 ; 51 (3) :167-175.
33. Barbui T, Finazzi G. When and how treat essential thrombocythemia. *New Reviews* 2005 ;19 (5) : 243-252.
34. Costello R, O'Callaghan T, Sébahoun G. Traitement de la thrombocytémie essentielle. *Rev Méd Intr* 2005 ; 26 (12) : 947-955.
35. Barbui T, Finazzi G. Efficacy and sefty of hydroxyurea in patients with essential thrombocythemia. *Patho Bio* 2001 ; 49 (2) : 481-488.
36. Lacotte-Thierry L, Guilhot F. Interféron et hématologie. *Rev Méd Intr* 2002 ; 23 (4) : 481-488.
37. Fruchtmann SM, Pettitt RM, Gilbert HS et al. Anagrelide: analysis of long-term efficacy, safety and leukemogenic potential in myeloproliferative disorders. *Leukemia Research* 2002 ; 29 (5) : 481-491.
38. Andrew I, Schafer MD. Thrombocytosis. *New Engl J Med* 2004 ; 350 (12) : 1211-1219.