



**51^{ème} Journées
de Biologie Praticienne**
Paris, 1 & 2 décembre 2017



CONDUITE À TENIR DEVANT UNE THROMBOCYTOSE

Valérie BARDET, Paris

Modérateur : Chantal BROUZES



51^{ème} Journées de Biologie Praticienne

DECLARATION D'INTERET DANS LE CADRE DE MISSIONS DE FORMATION REALISEES POUR L'ACNBH

Pr Valérie Bardet

Exerçant au CHU Paris Ile de France Ouest

déclare sur l'honneur

ne pas avoir d'intérêt, direct ou indirect financier avec les entreprises pharmaceutiques, du diagnostic ou d'édition de logiciels susceptible de modifier mon jugement ou mes propos, **concernant le DMDIV et/ou le sujet présenté.**



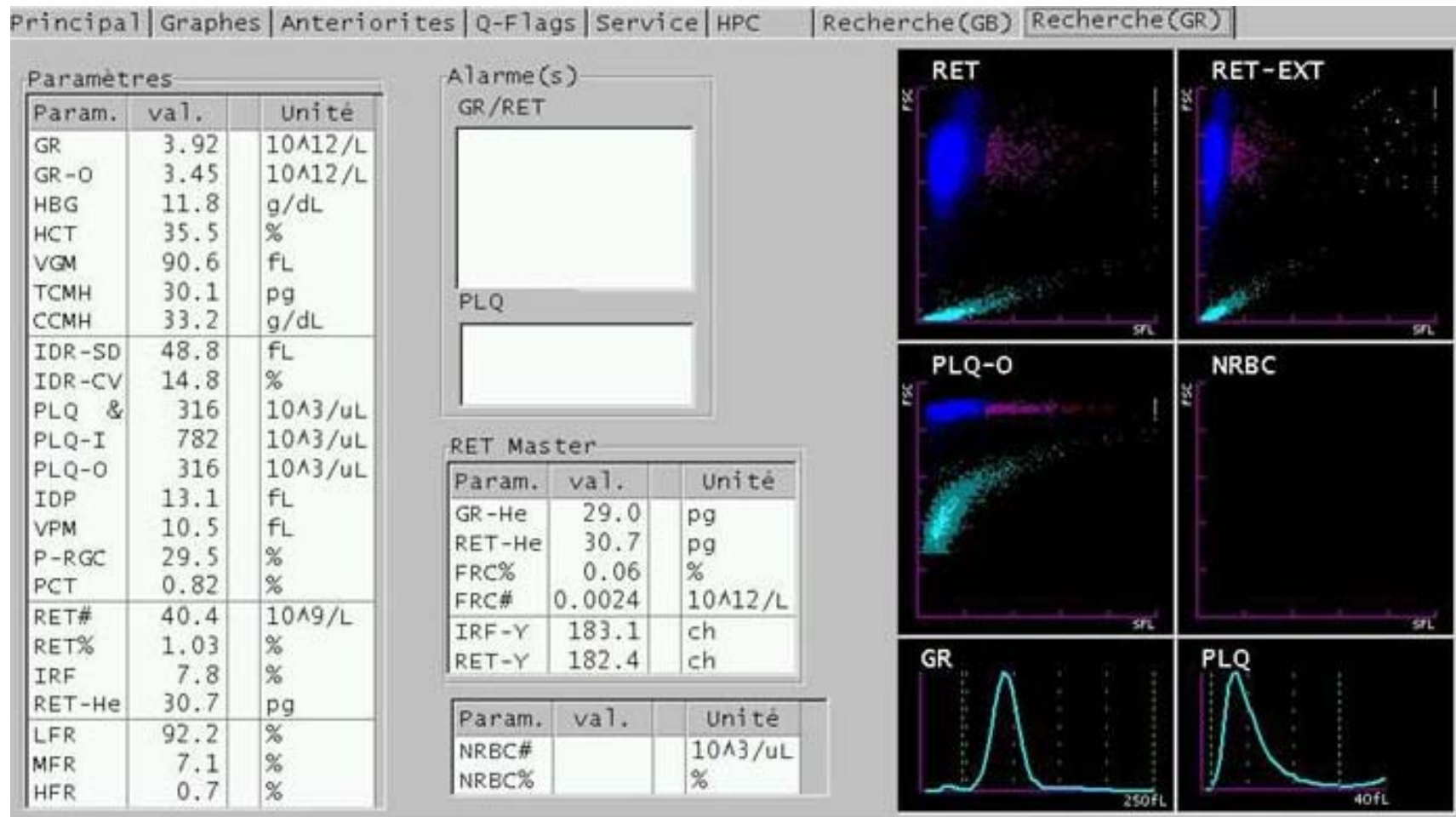


PLAN

- Interférences analytiques
- Thrombocytoses réactionnelles
- Thrombocytoses primitives
- Focus sur la thrombocytémie essentielle

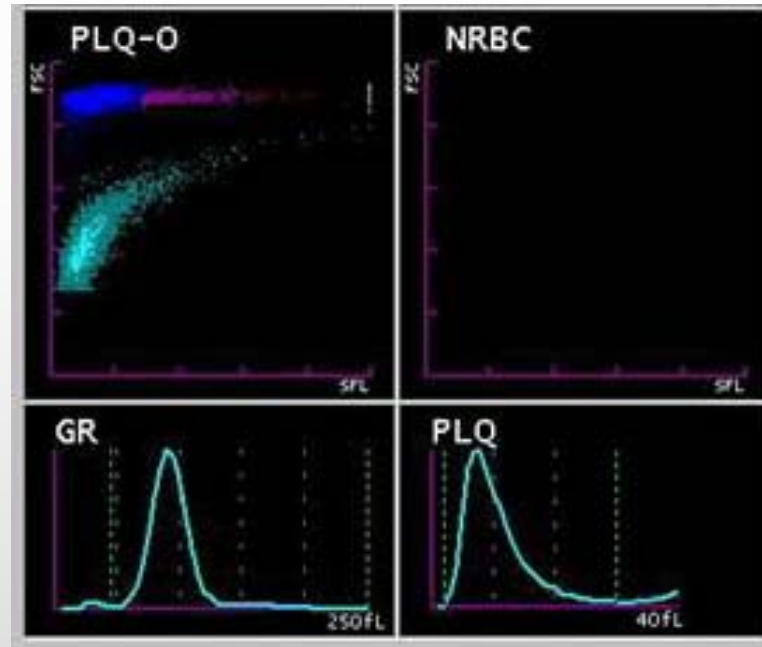
Un petit cas clinique...

- NFS d'une femme de 43 ans



Y-A-T-IL THROMBOCYTOSE?

- Plq-I= 782 G/L
- Plq-O=316 G/L

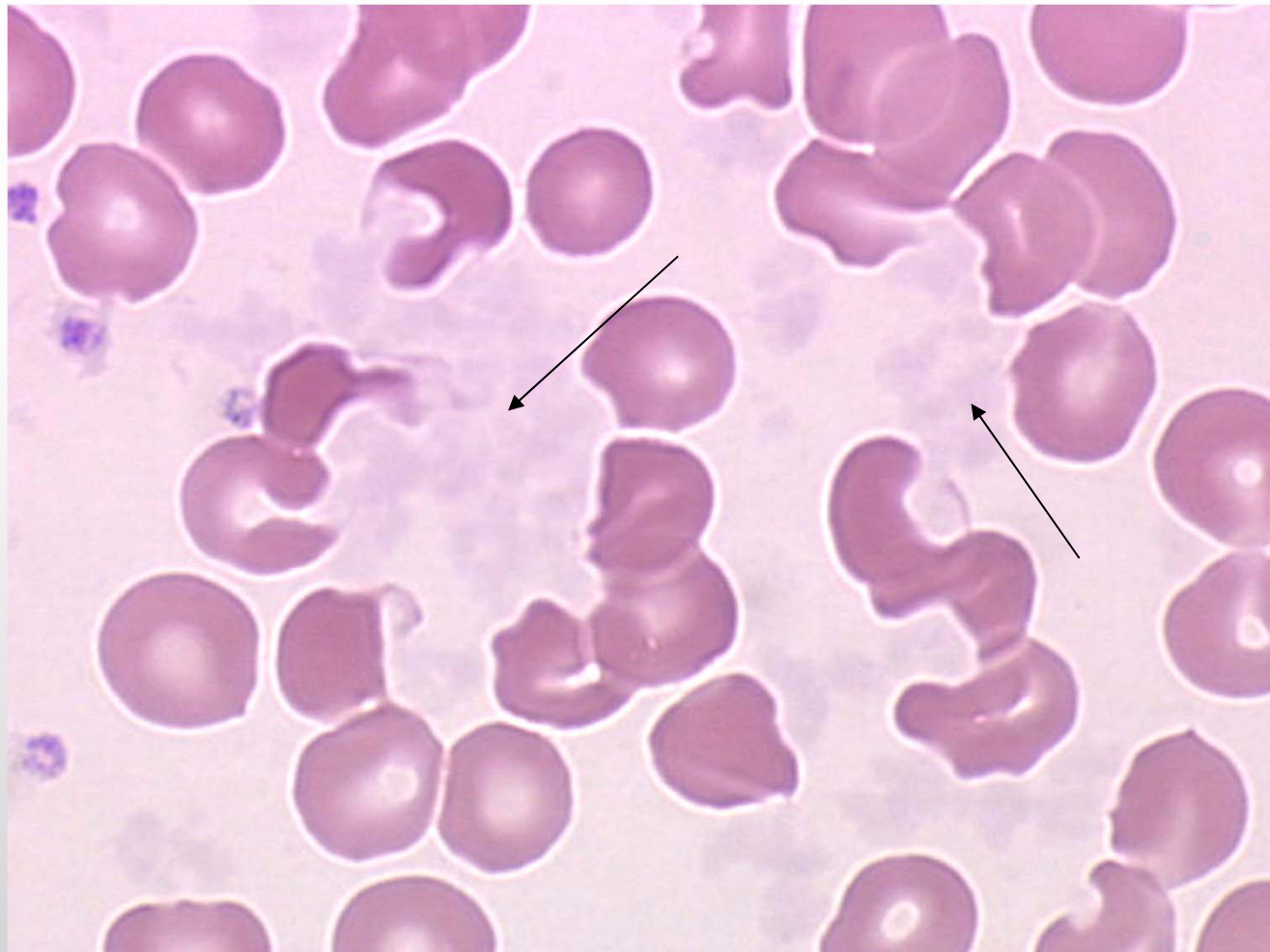


- Thrombocytose si plaquettes > 450 G/L

Frottis sanguin



Frottis sanguin





QUE MONTRENT CES IMAGES?

- Des amas de plaquettes dégranulées
- Des amas de fibrine
- Des précipités de cryoglobuline
- Des gouttelettes lipidiques



QUE MONTRENT CES IMAGES?

- Des amas de plaquettes dégranulées
- Des amas de fibrine
- **Des précipités de cryoglobuline**
- Des gouttelettes lipidiques



QUE POUVEZ FAIRE POUR CORRIGER CETTE ANOMALIE?

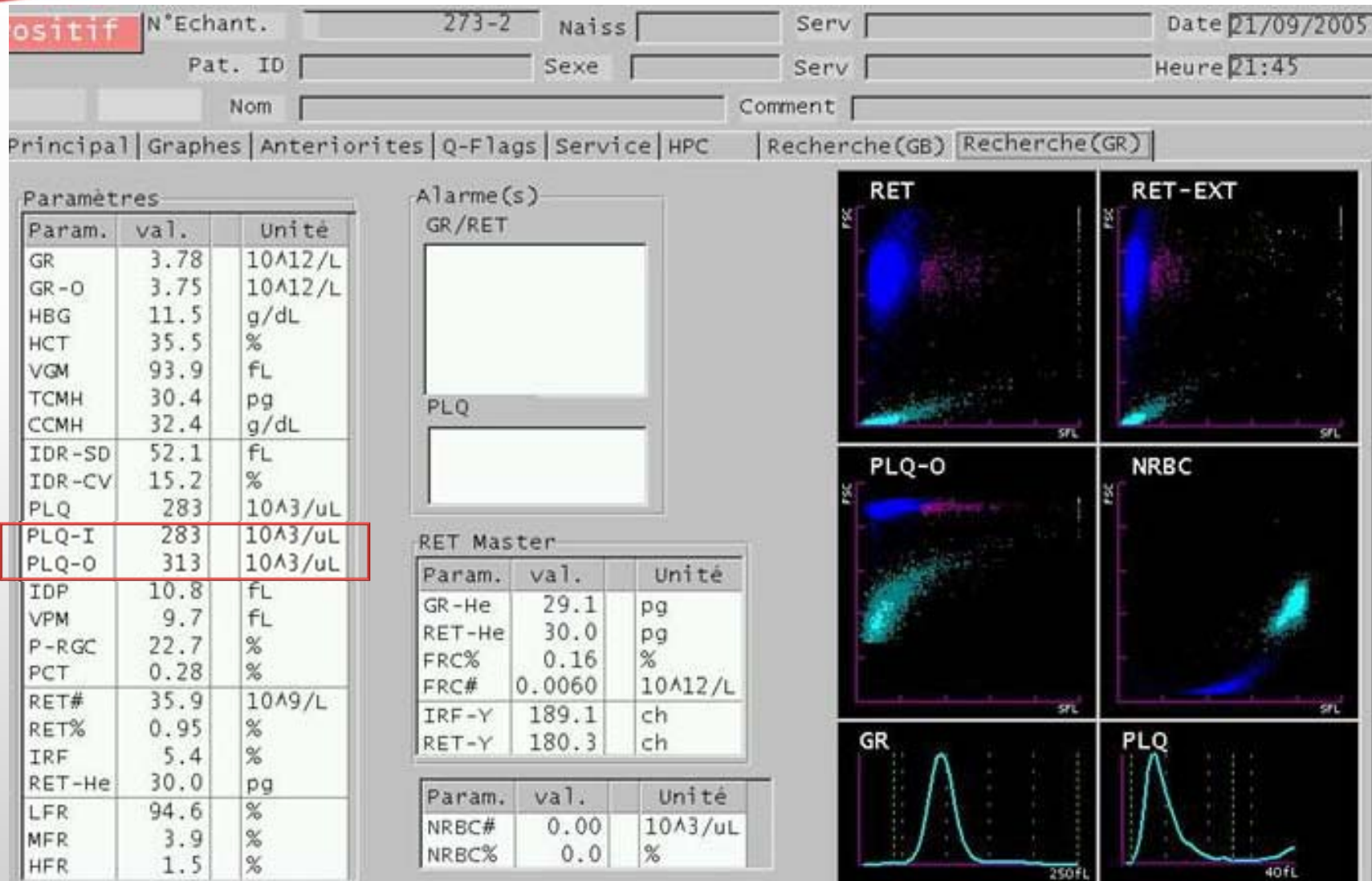
- Repassage après incubation 10mn à 37°
- Repassage après incubation 30mn à 37°
- Comptage en cellule de Malassez
- Prélèvement sur citrate



QUE POUVEZ FAIRE POUR CORRIGER CETTE ANOMALIE?

- Repassage après incubation 10mn à 37°
- **Repassage après incubation 30mn à 37°**
- Comptage en cellule de Malassez
- Prélèvement sur citrate

Après 30 mn à 37°



LES INTERFÉRENCES ANALYTIQUES

- Fausses thrombocytoses en impédance

| | |
|--|--|
| Hématies fragmentées | Microcytose, schizocytose, grands brûlés |
| Fragments de cytoplasme de cellules nucléées | Blastes, DLBCL, tricholeucocytes |
| Micro-organismes | Bactéries, champignons (Candida) |
| Cryoglobulines, cryofibrinogène | Waldenström, VHC... |



ORIENTATION DIAGNOSTIQUE



Thrombocytoses
réactionnelles

Thromb.
primitives

mbocytoses
primitives

LE CHIFFRE DE PLAQUETTES EST-IL UN CRITÈRE D'ORIENTATION?

- Sur 280 patients ayant plaquettes $> 1\ 000$ G/L
- 82% étaient réactionnelles..., Buss DH et al, Am J Med 1994
- 22% des patients porteurs de TE avec plaquettes < 600 G/L ont présenté des complications thrombotiques sévères, Regev et al, Am J Hematol, 1997
- **Le chiffre de plaquettes n'est pas un critère fiable d'orientation diagnostique**



LE CHIFFRE DE PLAQUETTES EST-IL PRÉDICTIF DU RISQUE THROMBOTIQUE?

- Les thrombocytoses réactionnelles ne s'accompagnent pas de complication thrombotique si plaquettes < 1 000 G/L
- Le taux de plaquettes n'est pas corrélé au risque thrombotique dans les TE

LES THROMBOCYTOSES RÉACTIONNELLES

Fréquence des principales thrombocytoses réactionnelles.

Toutes les suites de grandes chirurgies: 40 %

Infections: 25 %

Cancers: 10–15 %

Maladies inflammatoires chroniques: 10 %

Causes multiples: 2 %

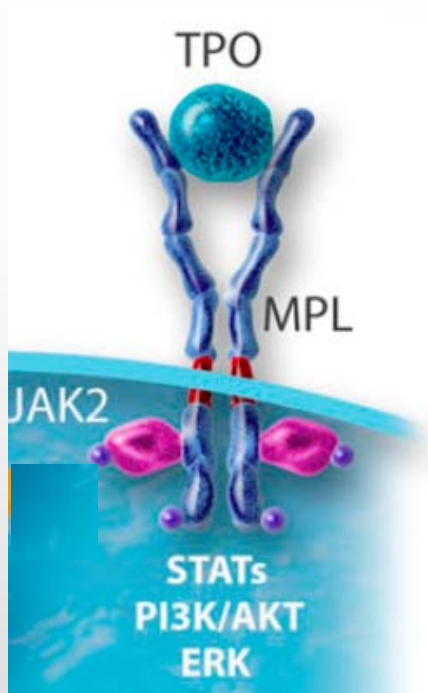
Splénectomie: 2 %

Divers (saignements, carence martiale, anémie hémolytique
auto-immune...): 1 %

Origine indéterminée: 5 %

D'après Griesshammer et al. [6].

PHYSIOPATHOLOGIE



- TPO synthèse principalement hépatique
- Synthèse constitutive (\neq EPO)
- Différenciation et prolifération mégacaryocytes
- Récepteur MPL: CD34+, mégacaryocytes, plaquettes et cellules endothéliales
- Thrombocytoses réactionnelles: élévation synthèse TPO (hépatoblastome, lymphomes) ou IL6

LES THROMBOCYTOSES RÉACTIONNELLES

- Souvent hyperleucocytose, réticulocytose associée
- Pas de splénomégalie sauf si liée à la cause (sphérocytose)
- Thrombocytoses transitoires:
 - d'entraînement: 600-800 G/L parfois $> 1\ 000$ G/L
 - de rebond
 - médicaments
 - splénectomie: parfois $> 1\ 000$ G/L
- Thrombocytoses persistantes:
 - carence en fer, souvent < 800 G/L
 - pathologie inflammatoire chronique
 - cancer
 - asplénie

LES THROMBOCYTOSES PRIMITIVES

- **Constitutionnelles: rares +++**
- Enfant ou adulte jeune, histoire familiale
- Pas d'évolution maligne, risque thrombo-embolique++
- Mutations MPL ou TPO

- **Acquises:**
- Syndromes myéloprolifératifs +++
- SMD associés à une thrombocytose



LES THROMBOCYTOSES PRIMITIVES

- Les syndromes myéloprolifératifs:
 - Polyglobulie de Vaquez, LMC , Thrombocytémie essentielle et myélofibrose
 - Tous peuvent se présenter avec une thrombocytose isolée
- Les SMD avec thrombocytose
 - SMD 5q-
 - SMD anomalie 3q
 - SMD-RS
 - SMD/SMP-RS-T et LMMC

LES SYNDROMES MYÉLOPROLIFÉRATIFS

The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia

Daniel A. Arber,¹ Attilio Orazi,² Robert Hasserjian,³ Jürgen Thiele,⁴ Michael J. Borowitz,⁵ Michelle M. Le Beau,⁶ Clara D. Bloomfield,⁷ Mario Cazzola,⁸ and James W. Vardiman⁹

Blood, 2016



THROMBOCYTÉMIE ESSENTIELLE

Table 5. WHO criteria for ET

WHO ET criteria

Major criteria

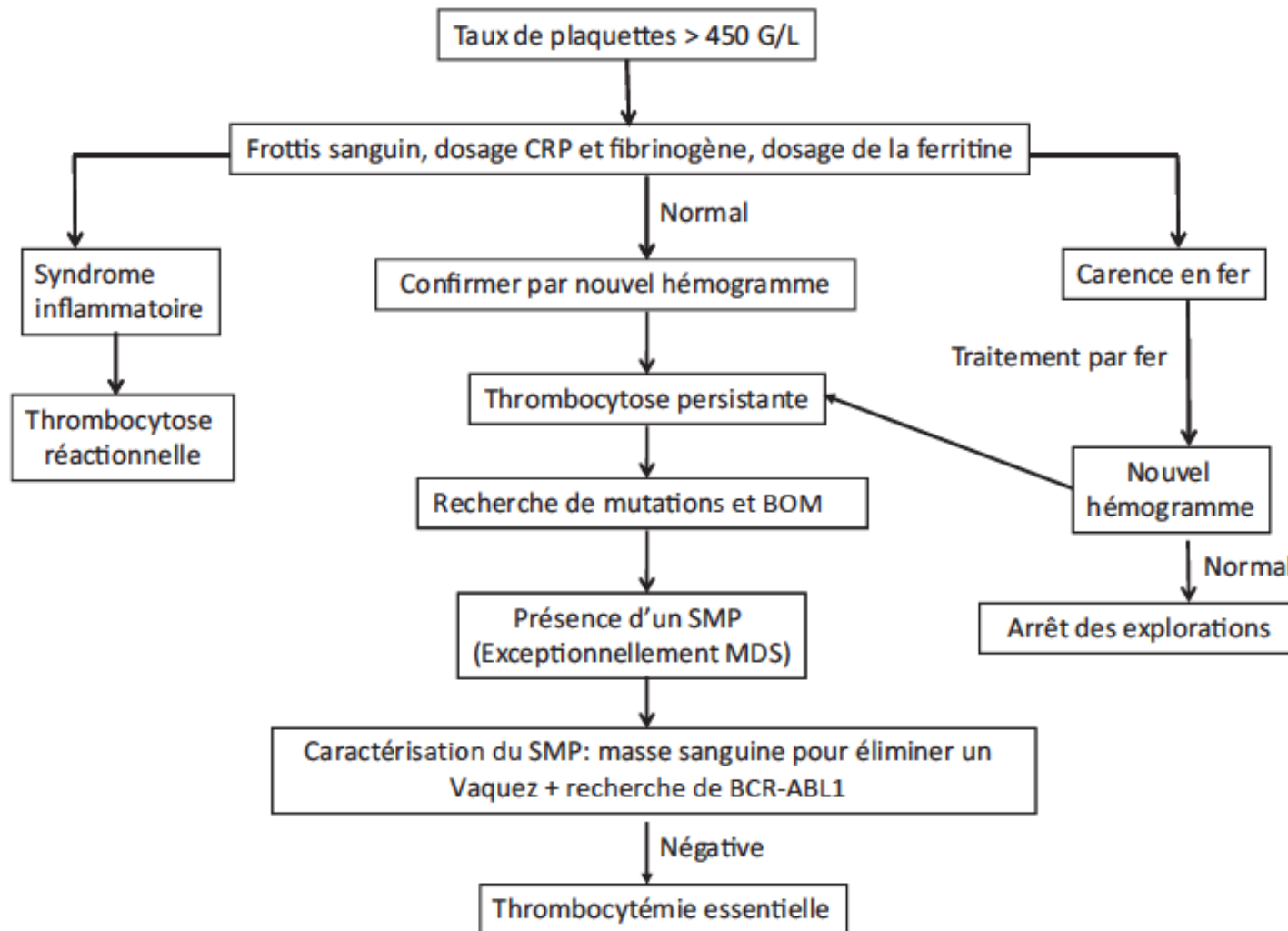
1. Platelet count $\geq 450 \times 10^9/L$
2. BM biopsy showing proliferation mainly of the megakaryocyte lineage with increased numbers of enlarged, mature megakaryocytes with hyperlobulated nuclei. No significant increase or left shift in neutrophil granulopoiesis or erythropoiesis and very rarely minor (grade 1) increase in reticulin fibers
3. Not meeting WHO criteria for *BCR-ABL1*⁺ CML, PV, PMF, myelodysplastic syndromes, or other myeloid neoplasms
4. Presence of *JAK2*, *CALR*, or *MPL* mutation

Minor criterion

Presence of a clonal marker or absence of evidence for reactive thrombocytosis

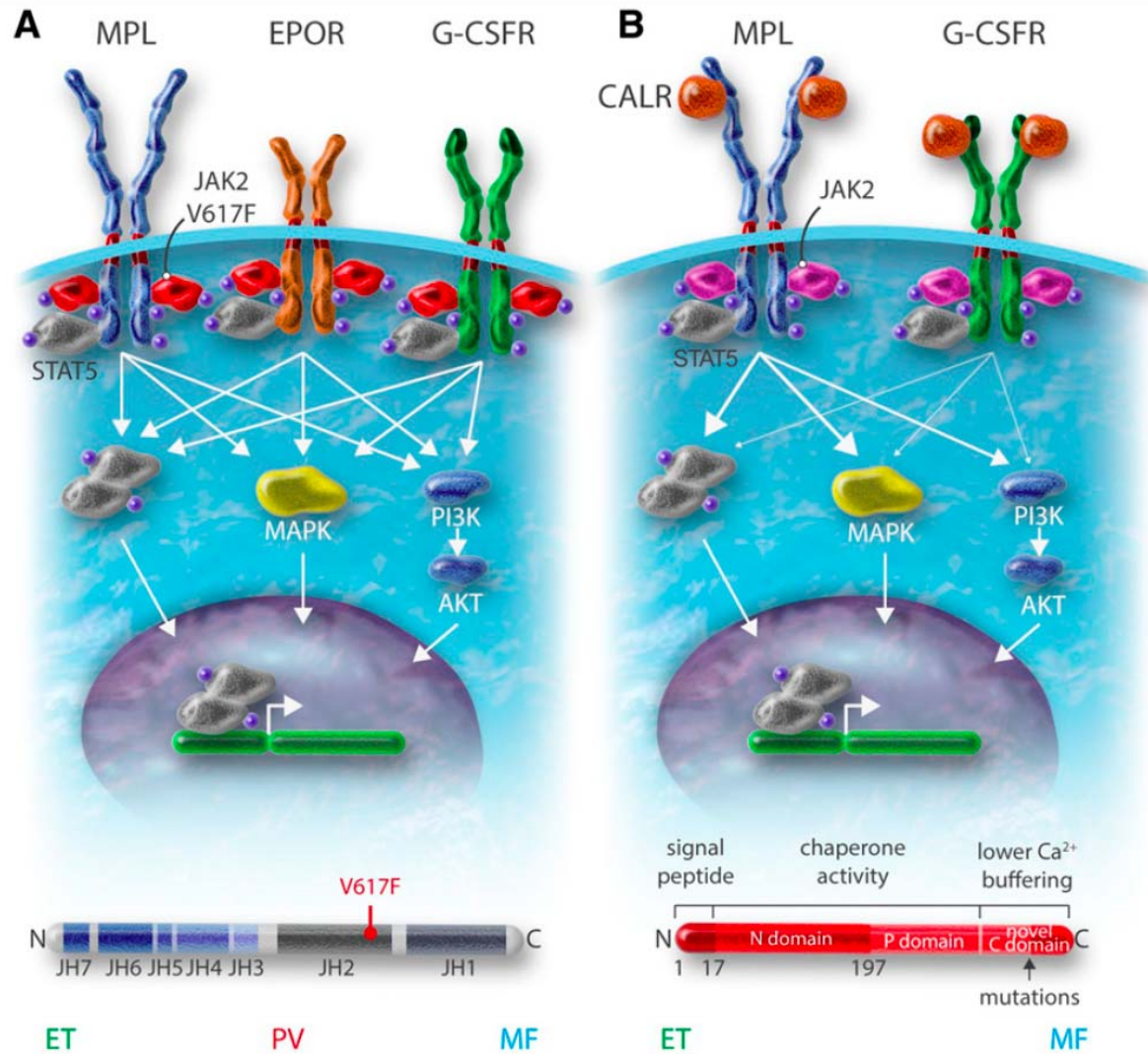
Diagnosis of ET requires meeting all 4 major criteria or the first 3 major criteria and the minor criterion

DÉMARCHE DIAGNOSTIQUE



D'après Viallard, JF, Revue Médecine Interne, 2010

PHYSIOPATHOLOGIE



Vainchenker W, Blood, 2017

L'APPORT DES MUTATIONS

Table 1. Philadelphia-negative classical MPNs: clinical, morphological, and molecular features

| | | |
|------------|--|--|
| ET | Thrombocytosis. Normocellular bone marrow with proliferation of enlarged megakaryocytes | <ul style="list-style-type: none"> • <i>JAK2</i> (V617F) in 60%-65% of patients • <i>CALR</i> exon 9 indels in 20%-25% of patients • <i>MPL</i> exon 10 mutations* in about 4%-5% of patients • Noncanonical <i>MPL</i> mutations* in <1% of patients • About 10% of patients do not carry any of the above somatic mutations (the so-called triple-negative cases) |
| PMF | <p>Prefibrotic PMF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Various abnormalities of peripheral blood • Granulocytic and megakaryocytic proliferation in the bone marrow with lack of reticulin fibrosis <p>Overt PMF</p> <ul style="list-style-type: none"> • Various abnormalities of peripheral blood. Bone marrow megakaryocytic proliferation with atypia, accompanied by either reticulin and/or collagen fibrosis grades 2/3. Abnormal stem cell trafficking with myeloid metaplasia (extramedullary hematopoiesis in the liver and/or the spleen) | <ul style="list-style-type: none"> • <i>JAK2</i> (V617F) in 60%-65% of patients • <i>CALR</i> exon 9 indels in 25%-30% of patients • <i>MPL</i> exon 10 mutations* in about 4%-5% of patients • Noncanonical <i>MPL</i> mutations* in <1% of patients • About 5%-10% of patients do not carry any of the above somatic mutations (the so-called triple-negative cases) |

PRISE EN CHARGE

- **Thrombocytoses réactionnelles:**
 - Pas de risque thrombotique si < 1000 G/L
- **Thrombocytémie essentielle:**
- Survie proche de celle de la population générale
- ➔ enjeu thérapeutique : prévention des complications
 - Thrombotiques $\approx 13\%$ des patients
 - Hémorragiques 5-30% des patients



COMPLICATIONS

- **Thromboses** artérielles ou veineuses
- Risque non lié au taux de plaquettes
- Facteurs de risque:
 - Âge
 - Antécédent de thrombose
 - Facteurs de risque cardiovasculaire: HTA, diabète, hypercholestérolémie, tabac
- **Hémorragies**
- Si plaquettes > 1000 G/L, Willebrand acquis

PRISE EN CHARGE

Table 4. Prognostic models for patients with ET

| Prognostic model | Risk groups and clinical relevance |
|--|--|
| Conventional score for prediction of vascular complications (European LeukemiaNet recommendations)⁷⁰ | |
| At least 1 of the following risk factors: | |
| • Age ≥ 60 y | Low risk: age < 60 y AND no history of thrombosis or major bleeding AND PLT count $< 1500 \times 10^9/L$, that is, none of the 3 major risk factors |
| • Previous thrombosis or major bleeding | High risk: age ≥ 60 y AND/OR history of thrombosis or major bleeding AND/OR PLT count $\geq 1500 \times 10^9/L$, that is, at least 1 of the 3 major risk factors |
| • PLT count $\geq 1500 \times 10^9/L$ | While low-risk patients are just followed (observation alone) or given low-dose aspirin, high-risk patients are given a cytoreductive treatment plus low-dose aspirin |
| IPSET-thrombosis (International Prognostic Score for ET: estimates the risk of thrombosis)⁷¹ | |
| Risk factors (weight): | Low risk: 0-1 point (probability of thrombotic events: 1.03% of patients/year) |
| • Age ≥ 60 y (1 point) | Intermediate risk: 2 points (2.35% of patients/year) |
| • Previous thrombosis (2 points) | High risk: ≥ 3 points (3.56% of patients/year) |
| • Cardiovascular risk factors* (1 point) | Potential therapeutic implications: (1) observation alone may be adequate in patients with no risk factors; (2) low-dose aspirin should be used in all patients with <i>JAK2</i> (V617F) and/or cardiovascular risk factors; (3) older patients (≥ 60 y) without additional risk factors may not need a cytoreductive treatment; (4) conversely, a cytoreductive treatment may be considered in younger patients (< 60 y) with <i>JAK2</i> -mutant ET and concomitant cardiovascular risk factors, even in the absence of previous thrombosis |
| • <i>JAK2</i> (V617F) mutation (2 points) | |
| IPSET (International Prognostic Score for ET: predicts survival)⁷³ | |
| Risk factors (weight): | Low risk: 0 (median survival not reached) |
| • Age ≥ 60 y (2 points) | Intermediate risk: 1-2 points (median survival, 24.5 y) |
| • Previous thrombosis (1 point) | High risk: 3-4 points (median survival, 13.8 y) |
| • Leukocyte count $> 11 \times 10^9/L$ (1 point) | |



PRISE EN CHARGE

- Évaluation du risque thrombotique et du risque hémorragique
- Antiagrégants plaquettaires
- Traitement cytoréducteur: hydroxyurée, INF α pégylé
- Pas de consensus thérapeutique à l'heure actuelle

MERCI DE VOTRE ATTENTION

