

Hyperleucocytose maligne ou bénigne ?

Malignant or benign hyperleukocytosis ?

C. Spilleboudt, Ph. Thibaut, E. Varlet et D. Bron

Service d'Hématologie, Institut Jules Bordet, ULB

RESUME

L'hyperleucocytose ou l'augmentation des globules blancs dans le sang périphérique est une anomalie fréquemment rencontrée. Il est important de distinguer immédiatement une hyperleucocytose bénigne d'une hyperleucocytose maligne par l'analyse de la formule sanguine. La présence de blastes est une alarme qui doit immédiatement faire envisager le diagnostic de leucémie aiguë. La présence de cellules lymphomateuses orientera vers un désordre lymphoprolifératif et la présence de précurseurs myéloïdes vers un syndrome myéloprolifératif. Toutefois, une réaction leucémoïde bénigne peut mimer un syndrome myéloprolifératif. S'il n'y a pas de cellules anormales dans l'examen de la formule sanguine, il faudra distinguer les hyperleucocytoses d'origine myéloïde (neutrophilies, éosinophilies, basophilies) des pathologies lymphoïdes. Dans ce dernier cas, c'est le phénotype lymphocytaire qui permettra de confirmer la malignité par la présence d'un clone de lymphocytes T ou B, mais également par l'aspect monomorphe des lymphocytes. Dans les lymphocytoses cytologiquement pléomorphe, on recherchera plutôt les réactions lymphoïdes liées à des infections virales, des maladies auto-immunes ou des réactions lymphoïdes liées à des drogues. Les différentes causes sont discutées en détail.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 291-5

ABSTRACT

Leukocytosis or an increase of white blood cells in the peripheral blood is a frequent anomaly. It is important to immediately distinguish if it is a benign or malignant leukocytosis and the analysis of the blood formula is the first step. The presence of abnormal cells such as blast cells is an alarm which must immediately consider the diagnosis of leukemia, and medullogram has to be performed. The presence of lymphoma cells will lead to the conclusion of lymphoproliferative disorder and the presence of myeloid precursors to a myeloproliferative disorder. However, a benign leukemoid reaction should be excluded. If there are no abnormal cells in the differential count, it will be necessary to distinguish hyperleucocytosis from myeloid origin (neutrophilias, eosinophilias, basophilias) from lymphoid origin. In the latter case, it is the lymphocytic phenotype that will confirm the malignancy by the presence of a clone of T or B lymphocytes but also by the monomorphic appearance of lymphocytes. In cytologically pleomorphic lymphocytosis, lymphoid reactions related to viral infections, autoimmune diseases or drug-related lymphoid reactions will be sought. The different causes are discussed in detail.

Rev Med Brux 2018 ; 39 : 291-5

Key words : leukocytosis, monocytosis, leukemia, lymphocytosis, eosinophilia

INTRODUCTION

La population leucocytaire se compose essentiellement de deux groupes de cellules : les granulocytes et monocytes d'une part, les lymphocytes d'autre part. Les leucocytes jouent un rôle majeur dans nos défenses immunitaires et en particulier contre les agents infectieux :

- **Granulocytes et monocytes** : notre première ligne

de défense basée essentiellement sur la phagocytose et la destruction intracellulaire des agents bactériens ou des corps étrangers ;

- **Lymphocytes** : les piliers de notre système immunitaire et de la destruction extracellulaire des agents infectieux, des corps étrangers mais aussi des cellules anormales comme les cellules tumorales.

PHYSIOLOGIE DES GRANULOCYTES

La moelle produit, à l'état normal, près de deux milliards de granulocytes par kg de poids et par jour. Leur durée de vie ne dépasse pas 24 h. En état de stress, lors d'une infection par exemple, cette production peut décupler. La grande majorité des granulocytes se trouve dans la moelle osseuse et dans les tissus, 100 fois plus que dans le sang. Dans celui-ci, ils se partagent moitié-moitié entre le pool circulant et le pool marginal adhérent à l'endothélium vasculaire. La leucocytose sanguine ne traduit donc que faiblement les réserves globales.

Les cellules souches médullaires, à l'origine des globules blancs périphériques et leur fonctionnement ont été résumés dans un article antérieur¹ et ne seront plus discutées ici. Leur différenciation et leur prolifération dépendent de facteurs de croissance dont le G-CSF (ou granulocyte-colony-stimulating factor). Ces facteurs de croissance activent aussi les granulocytes dans les sites d'inflammation. Ils sont sécrétés par des lymphocytes T, des cellules endothéliales, des macrophages et des fibroblastes. Ces facteurs de croissance ont pu être synthétisés par génie génétique et sont, aujourd'hui, disponibles pour les patients (Neupogen®, Neulasta®)

Parmi les différentes pathologies des neutrophiles, on reconnaît des déficits fonctionnels et des déficits quantitatifs. Les neutropénies acquises constituent la pathologie clinique prédominante mais ne feront pas l'objet de cette revue qui s'intéresse plutôt aux diverses causes d'hyperleucocytose.

LES HYPERLEUCOCYTOSES

Une hyperleucocytose se définit comme une augmentation des globules blancs au-dessus de 10.000/ μ L dans deux examens successifs. L'analyse en

détail de la formule permet de déterminer quel type de globules blancs en est responsable (tableau 1).

Tableau 1 : Valeurs de références (par μ L) pour les leucocytes et ses sous-populations, en valeur absolue (reproduction avec autorisation de l'éditeur¹).

Leucocytes totaux	4.000 – 10.000
Neutrophiles	1.500 – 7.500
Eosinophiles	50 – 500
Basophiles	10 – 100
Monocytes	200 – 800
Lymphocytes adultes	1.500 – 4.000
Lymphocytes enfants (< 6 ans)	5.500 – 8.500

Lorsque l'examen cytologique du sang périphérique ne révèle pas de cellules immatures ou anormales, l'étape suivante sera de déterminer quelles cellules sanguines sont responsables de l'augmentation des globules blancs (neutrophiles, lymphocytes, éosinophiles, basophiles ou monocytes) (tableau 2).

Une hyperleucocytose associée à une anémie et/ou une thrombopénie, doit le plus souvent faire envisager un médullogramme et une biopsie osseuse qui seront indispensables pour exclure une atteinte médullaire, hypothèse la plus probable.

Les lymphocytoses (> 4.500 ly/ μ l)

Les lymphocytoses se voient essentiellement dans les infections virales. L'examen clinique et les lymphocytes atypiques dans la formule sanguine orienteront vers le diagnostic de virose (EBV, CMV, HIV...). Lorsque la leucocytose (en valeur absolue) dépasse 4.500/ μ l, il faut préciser par analyse du phénotype lymphocytaire, s'il s'agit de lymphocytes monoclonaux (T ou B) ou réactionnels. La morphologie est le plus souvent monomorphe. Les diverses étiologies sont résumées dans le tableau 3.

Parmi les désordres lympho-prolifératifs malins, on trouve essentiellement la leucémie lymphoïde

Tableau 2 : Diagnostic différentiel des hyperleucocytoses (reproduction avec autorisation de l'éditeur¹).

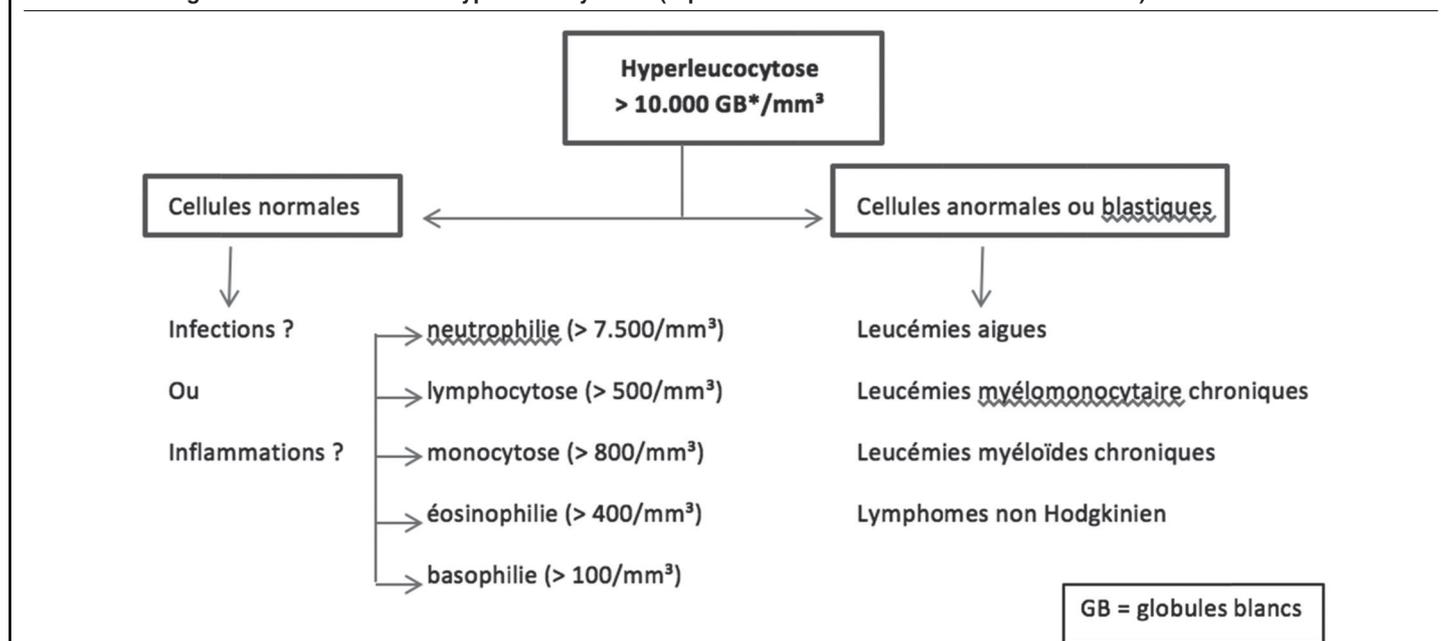
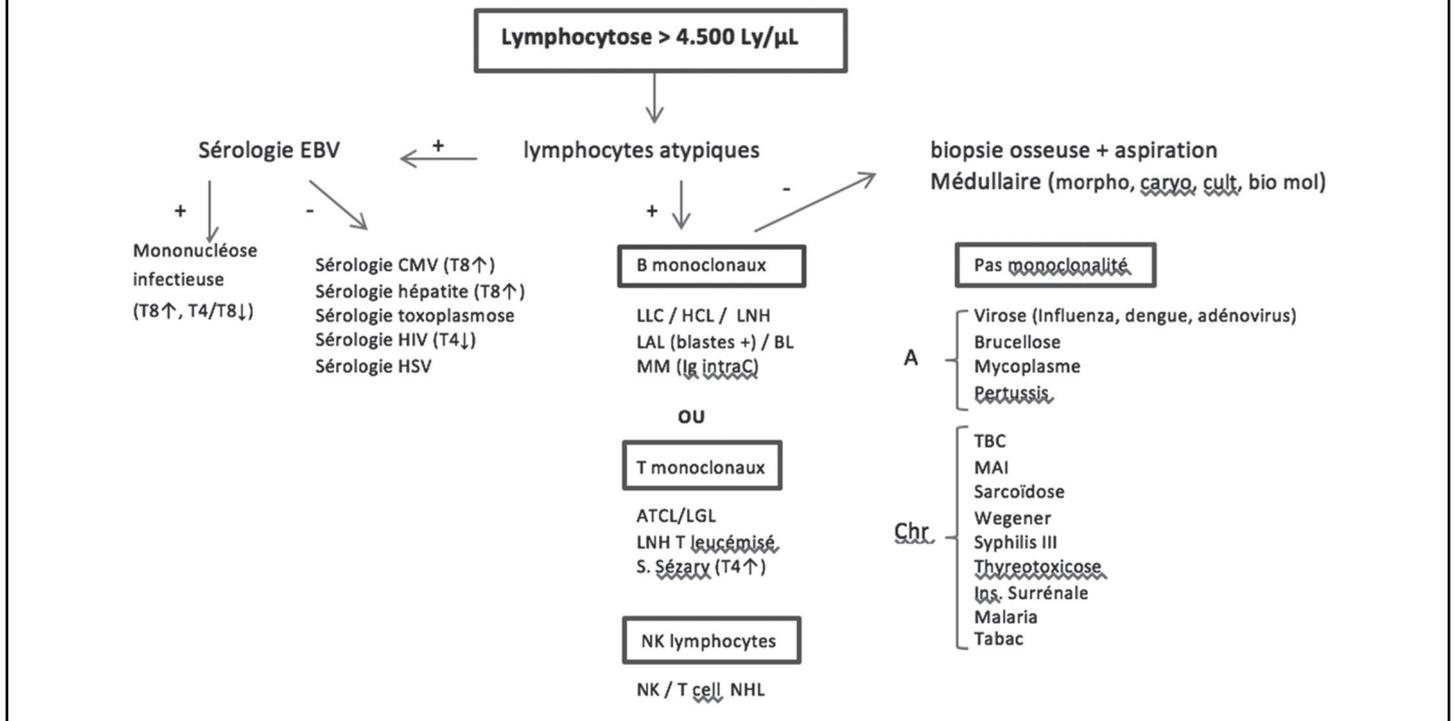


Tableau 3 : Diagnostic différentiel des lymphocytoses (reproduction avec autorisation de l'éditeur¹).



chronique (LLC) qui se définit par des lymphocytes B monoclonaux > 5.000/µL. Le phénotype caractéristique comprend la présence du CD19, du CD5, du CD23 et une expression faible d'une immunoglobuline monoclonale. Il existe actuellement deux groupes de leucémies lymphoïdes chroniques de pronostic différent. La leucémie lymphoïde chronique de bon pronostic est essentiellement associée à une délétion du chromosome 13 et nécessite un suivi rapproché mais avec une espérance de vie extrêmement longue pour les patients diagnostiqués à des stades précoces. Par contre, la présence d'une délétion du bras court du chromosome 17 (délétion 17p) ou la mutation du gène TP53 ainsi que la délétion du gène 11q sont des leucémies lymphoïdes chroniques beaucoup plus agressives mais pour lesquelles il existe un traitement extrêmement efficace qui cible la Bruton Tyrosine Kinase (inhibiteur BTK = Ibrutinib).

Parmi les autres désordres lympho-prolifératifs qui peuvent se manifester par la présence de cellules lymphoïdes malignes dans le sang, on retiendra essentiellement les lymphomes indolents de type folliculaire (FL) ou zone marginale (MZL), les lymphomes spléniques, les lymphomes du manteau (MCL), les lymphomes de Burkitt (BL). Tout ceci dérive de populations monoclonales de lymphocytes B. Il existe également des leucémies à larges lymphocytes granuleux (LGL) qui sont des pathologies monoclonales de lymphocytes T associés ou non avec des marqueurs NK.

Les granulocytoses à neutrophiles (> 7.500/µL)

L'augmentation des granulocytes neutrophiles se rencontre essentiellement dans les processus infectieux microbiens. La présence de corps de Döhle ou des vacuoles cytoplasmiques dans les neutrophiles est pathognomonique des infections.

L'essaimage sanguin de précurseurs, promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes (" myélémie ") peut se voir après une infection sévère, ou en l'absence de contexte infectieux, oriente vers un syndrome myéloprolifératif. Le diagnostic de leucémie myéloïde chronique (LMC) sera rapidement exclu par la recherche du chromosome de Philadelphie.

Parmi les médicaments responsables d'une neutrophilie, les corticoïdes, la théophylline, les tétracyclines, le lithium, et bien sûr, le G-CSF sont le plus souvent impliqués.

Les réactions « leucémoïdes », définies comme un taux de globules blancs compris entre 50.000 et 100.000/µL, s'observent lors d'infections sévères, de tumeurs avec métastases osseuses, dans les syndromes paranéoplasiques (cancers rénaux, sigmoïdes, et pulmonaires) ou après une agranulocytose en phase de régénération.

Les autres causes de neutrophilie sont détaillées dans le tableau 4.

Les granulocytoses à éosinophiles (> 500/µl)

Une augmentation modérée des éosinophiles se voit dans les réactions allergiques ; les éosinophilies majeures (> 500/µl) doivent évoquer une parasitose, un lymphome, ou d'autres étiologies décrites dans le tableau 5.

Dans certains cas, il faudra exclure les syndromes myéloprolifératifs dont la leucémie à éosinophiles avec sa variante myéloproliférative (présence du gène de fusion FIP1L1-PDGFRalpha) qui répond à de faibles doses orales de Glivec®.

Tableau 4 : Diagnostic différentiel des neutrophilies (reproduction avec autorisation de l'éditeur¹).

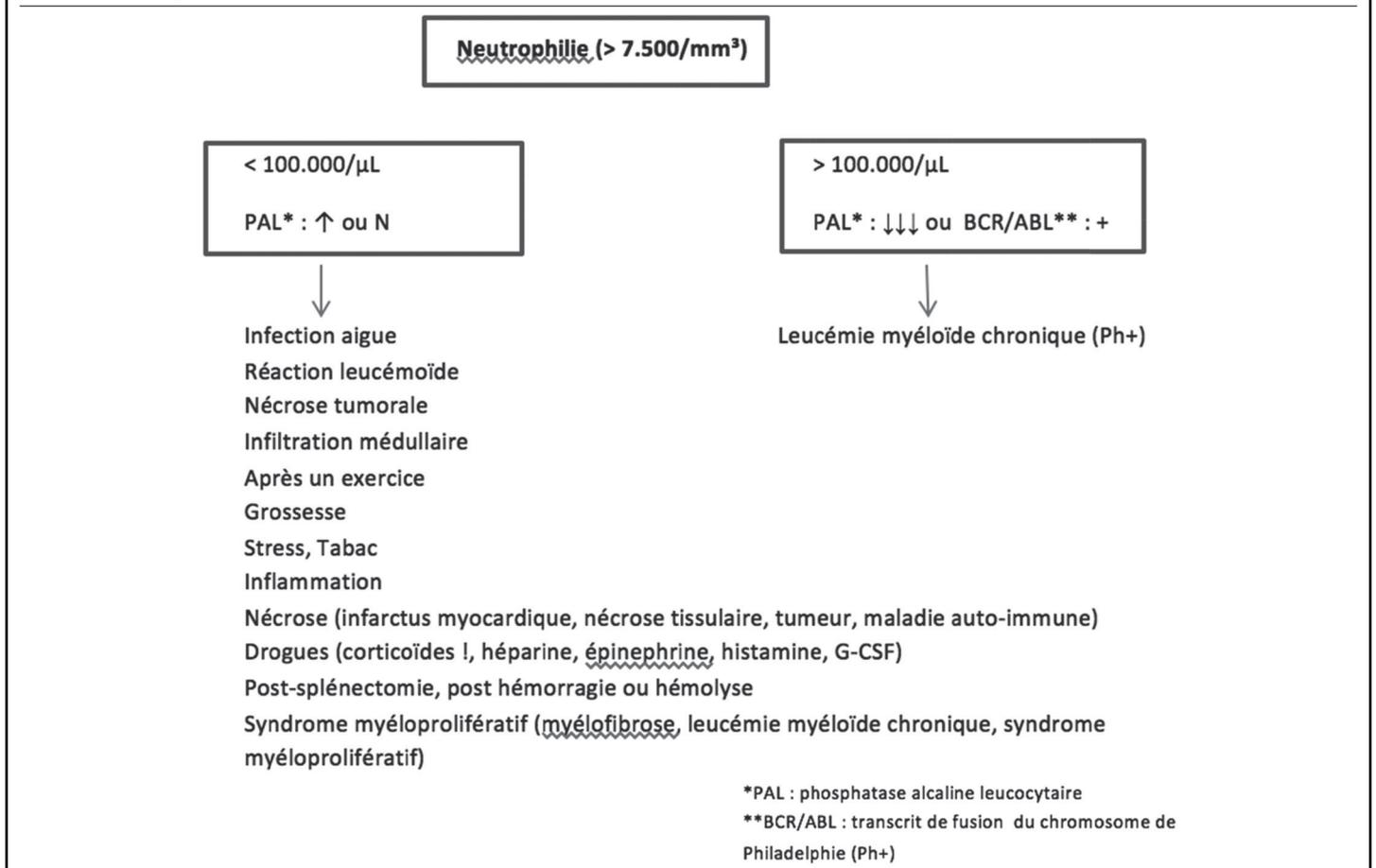
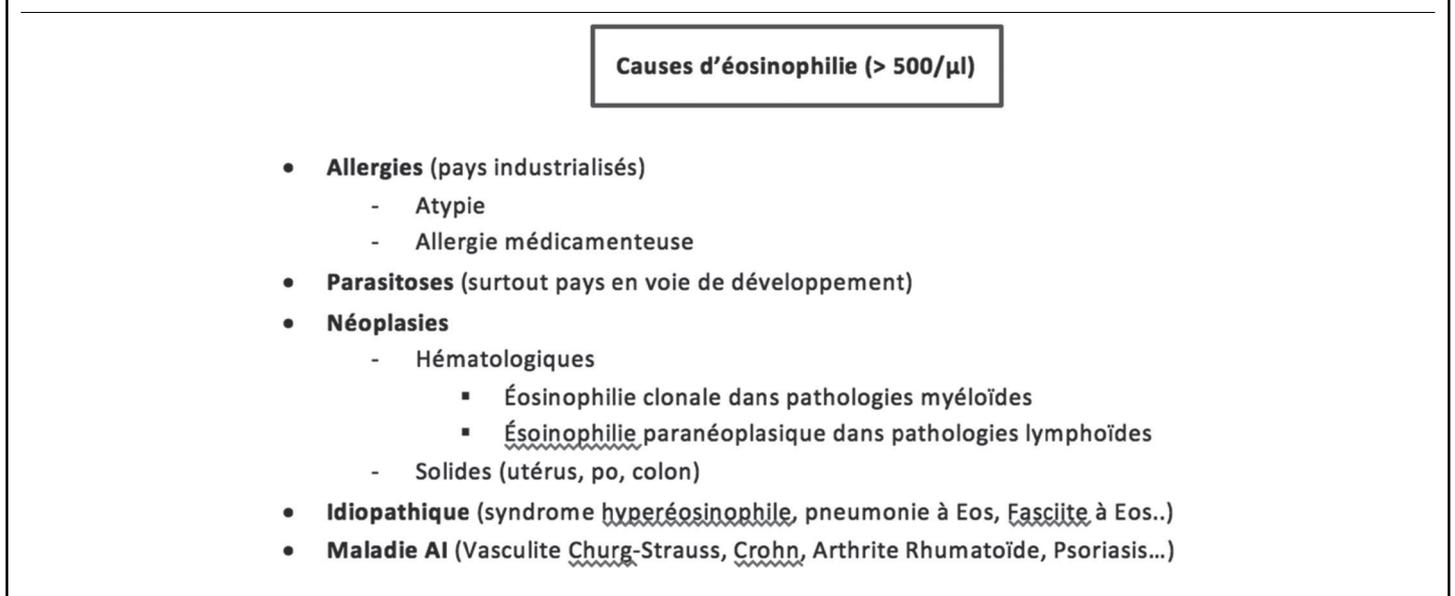


Tableau 5 : Diagnostic différentiel des hyperéosinophilie (reproduction avec autorisation de l'éditeur¹).



Le " syndrome hyperéosinophilique " est caractérisé par une production excessive d'éosinophiles infiltrant divers organes, dont le coeur. Il faut y penser devant une éosinophilie > 1.500/μl durant plus de 6 mois et après avoir exclus les autres causes d'éosinophilie.

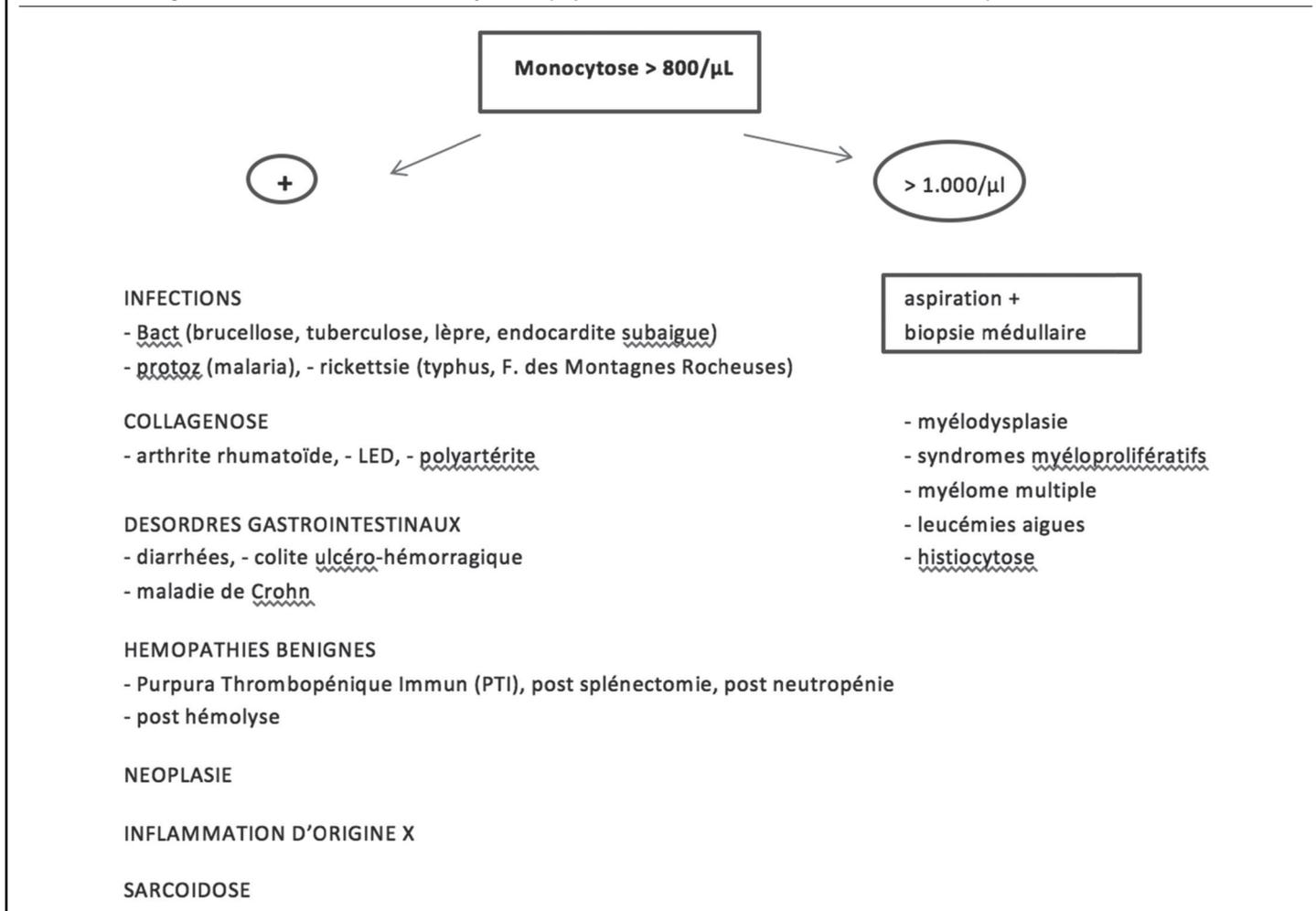
Les monocytoses (> 1.000/μl)

Les infections chroniques (tuberculose, parasi-

tose, ...), les maladies auto-immunes, les cancers peuvent donner une monocytose.

Une monocytose élevée (> 1.000/μl) et persistante doit faire rechercher une leucémie myélo-monocytaire chronique. Le seul traitement curatif est la greffe de moelle, mais les patients sont souvent trop âgés pour y avoir accès (tableau 6). Notez que la mononucléose n'est jamais associée à une monocytose !

Tableau 6 : Diagnostic différentiel des monocytoses (reproduction avec autorisation de l'éditeur¹).



CONCLUSION

Un nombre total de globules blancs qui excède 10.000/μL (10 x 10⁹/L) doit faire l'objet d'une mise au point d'abord clinique permettant d'orienter vers le diagnostic le plus probable, ensuite biologique permettant de préciser la lignée (lymphoïde ou myéloïde) anormalement stimulée, puis phénotypique et génotypique qui identifiera les populations clonales, orientant vers des pathologies malignes.

La présence d'une population anormale (blastes, progéniteurs myéloïdes, cellules lymphomateuses) doit immédiatement orienter le patient vers l'hématologue.

Conflits d'intérêt : néant.

BIBLIOGRAPHIE

1. Bron D. Rational approach of leukocytosis in adults. Rev Med Brux. 2013;34(4):339-42.
2. Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP. L'hématologie de Bernard Dreyfus. Paris:Medecine-Sciences Flammarion;1992.

3. Provan D, Singer C, Baglin T, Dokal I. Oxford handbook of clinical hematology. 3rd edition. Oxford:Oxford University Press eds;2008.
4. Young N, Gerson S, High K. Clinical Hematology. USA:Mosby eds;2005.
5. George TI. Malignant or benign leukocytosis. Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2012:475-84.
6. Cogan E, Roufosse F. Clinical Management of the hypereosinophilic syndromes. Expert Rev Hematol. 2012;5(3):275-90.
7. Djulbegovic B. Reasoning and decision making in Hematology. New York:Churchill Livingstone eds;1993.

Correspondance :

D. BRON
 Institut Jules Bordet
 Service d'Hématologie
 Rue Héger Bordet, 1
 1000 Bruxelles
 E-mail : dbron@ulb.ac.be

Travail reçu le 2 mai 2018 ; accepté dans sa version définitive le 26 juin 2018.