

## Conduite à tenir devant une hyperleucocytose blastique

### Conduct to hold in front blastic hyperleucocytosis

**H. Bencharef<sup>1</sup>, M. Lamchahab<sup>2</sup>, B. Oukkache<sup>1\*</sup>**

<sup>1</sup> Laboratoire d'Hématologie, Centre Hospitalier Universitaire Ibn Rochd, Casablanca. Maroc

<sup>2</sup> Service d'Hématologie clinique- Hôpital 20 Août, Casablanca. Maroc

### Résumé

L'hyperleucocytose blastique se définit par l'augmentation du nombre de globules blancs au dessus de 11 g/l, secondaire à la présence des cellules blastiques circulantes dans le sang périphérique. Elle est majeure lorsque le taux de globules blancs dépasse 100 g/l . C'est un signe biologique de diagnostic facile confirmé par la réalisation d'une numération de formule sanguine et/ou un frottis sanguin. La présence d'un taux de blastes supérieur à 20 évoque le diagnostic d'une leucémie aiguë. Il s'agit d'une véritable urgence diagnostique et thérapeutique qui expose le patient à de nombreuses complications, mettant en jeu le pronostic vital et exigeant une hospitalisation urgente dans une unité de soins spécialisés. La prise en charge initiale constitue un véritable défi entre la confirmation diagnostique et la prise en charge des complications représentées essentiellement par le syndrome de lyse et la leucostase, et nécessite la coopération entre le biologiste et le clinicien pour une prise en charge rapide et globale.

**Mots clés :** Hyperleucocytose blastique ; leucémie aiguë ; leucostase ; syndrome de lyse tumorale.

\* **Auteur correspondant :**

**Bouchra OUKKACHE**

E-mail : bouchraoukkache@gmail.com

## Abstract

Blastic hyperleukocytosis is defined as any white blood cell count greater than 11 g/l, secondary to the presence of circulating blast cells in the peripheral blood. It is major when the rate of white blood cell exceeds 100 g/l. It is a biological sign of easy diagnosis carried out by a count of the blood formula and/or a blood smear. The presence of a rate of blasts greater than 20 makes the diagnosis of acute leukemia. This is a real diagnostic and therapeutic emergency which exposes the patient to many complications, that can even be life threatening and require urgent hospitalization in a specialized care unit. Initial management constitutes a real challenge between diagnostic confirmation and dealing with the complications represented essentially by lysis syndrome and leukostasis, and requires cooperation between a biologist and a hematologist for rapid and comprehensive management.

**Key words:** Blastic hyperleukocytosis; leukemia; leukostasis; tumor lysis syndrome

## Introduction

L'hyperleucocytose blastique se définit par l'augmentation du nombre de globules blancs (GB) au dessus de 11 g/l [1, 2], secondaire à la présence des cellules blastiques circulantes dans le sang périphérique. Elle est majeure lorsque le taux de GB dépasse 100 g/l [6].

Il s'agit d'une véritable urgence à la fois diagnostique et thérapeutique qui expose le patient à de nombreuses complications : métaboliques (syndrome de lyse), neurologiques et ou pulmonaires (syndrome de leucostase), hémorragiques et infectieuses nécessitant une hospitalisation en urgence en unité de soin spécialisée, afin d'effectuer en parallèle et très rapidement leur prise en charge, ainsi que l'identification étiologique, en vue d'adapter le traitement du patient. Ce sont des complications qui engagent rapidement le pronostic vital si elles ne sont pas traitées.

La présence des blastes est une alarme qui doit faire penser, en premier, à une leucémie aigüe (LA), cependant, d'autres rares conditions peuvent être associées à des blastes circulants, tandis qu'un nombre de blastes supérieur à 20 % pose le diagnostic d'une leucémie aigüe [3, 4].

L'incidence de l'hyperleucocytose blastique varie de 5 à 13 % dans la leucémie aigüe myéloblastique (LAM) et de 10 à 30 % dans la leucémie aigüe lymphoblastique (LAL). Elle est souvent associée aux sous-types myelomonocytaire aigüe et monoblastique (ancienne LAM4 et LAM5 de la classification franco-américano-britannique (FAB)) [6, 7], et elle a également une fréquence élevée

dans les LAM avec réarrangement FLT3-ITD et MLL [7]. L'hyperleucocytose est courante chez les patients atteints de LAL avec t (4 ; 11) et t (9 ; 22) [8].

C'est un facteur de mauvais pronostic des LA et son diagnostic est facile et biologique. Il est admis que, les patients atteints de LAM hyperleucocytaire ont un risque significativement plus élevé de morbidité précoce et de mortalité par rapport aux patients atteints de LAL hyperleucocytaire [9, 10], à cause de la grande taille des myéloblastes et le risque de leucostase qui engage le pronostic vital du patient.

## Reconnaitre une leucémie aigüe

Il n'y a pas de signe caractéristique. La présentation est variable, allant de la forme peu symptomatique à la forme d'emblée grave nécessitant l'hospitalisation urgente en milieu spécialisé. Les signes révélateurs peuvent être en rapport avec l'insuffisance médullaire et/ou avec le syndrome tumoral (adénopathies, splénomégalie et/ou hépatomégalie).

D'autres manifestations plus rares sont possibles : syndrome cave supérieur en rapport avec une masse médiastinale antérieure, douleurs osseuses, localisation neuroméningée y compris atteinte des nerfs crâniens (diplopie, anesthésie de la houppe du menton), syndrome de leucostase

(urgence thérapeutique), hypertrophie gingivale, nodules dermiques (leucémides) [11].

## Signes d'alerte biologique

La présence d'une hyperleucocytose blastique rend le diagnostic d'un LA quasiment certain devant un pourcentage de blastes significatif. Pourtant, ces cellules blastiques peuvent ne pas être reconnues par les automates de numération formule sanguine (NFS) surtout si un examen du frottis sanguin au microscope n'a pas été réalisé. Inversement, des lymphocytes activés de syndrome mononucléosique peuvent parfois être pris à tort pour des blastes pathologiques.

L'examen du frottis sanguin au microscope est indispensable lorsque les données fournies par les appareils sont qualitativement ou quantitativement anormales, ou demandent une confirmation. Il apporte alors des informations que l'analyseur d'hématologie seul ne peut pas fournir, permettant dans de nombreux cas la validation technique du résultat, et la réalisation de l'étude cytochimique à la myeloperoxydase (MPO), qui est un marqueur de la lignée myéloïde, dont la positivité permet d'affirmer la nature myéloïde de LA, alors que, sa négativité ne permet pas d'exclure cette dernière et impose la réalisation d'un immunophénotypage qui confirme l'appartenance à une lignée et apprécie le stade de différenciation. Il est indispensable pour le diagnostic et le classement des LAL, et dans les quelques cas de LAM indifférenciés cytologiquement.

Le retentissement sur les autres lignées cellulaires peut être : une anémie normochrome normocytaire est retrouvée dans 90 à 95 % des cas, une thrombopénie dans 80-90 % des cas, une neutropénie profonde arrivant parfois à l'agranulo-cytose qui expose le patient à un risque infectieux majeure parfois mortel.

## Examens recommandés au diagnostic d'une hyperleucocytose blastique

L'hyperleucocytose blastique est une urgence diagnostic. Le diagnostic est biologique par la réalisation d'une NFS et/ou un frottis sanguin. Les différents signes biologiques permettent d'expliquer les différentes manifestations cliniques.

Les bilans biologiques à visée diagnostique et de

retentissement doivent être demandés simultanément et rapidement :

- La NFS permet de confirmer le diagnostic d'une hyperleucocytose et d'évaluer sa sévérité ainsi que les autres lignées cellulaires, la présence d'un plasma lactescent permet d'orienter vers la présence de blastes au cours de la phase pré-analytique.
- Le frottis sanguin permet l'évaluation morphologique et confirme le pourcentage des cellules blastiques ainsi que l'analyse cytochimique.
- Le myélogramme permet de confirmer le diagnostic d'une LA, sa nature myéloïde ou lymphoïde grâce à l'association de critères morphologiques, cytochimiques, phénotypiques, ainsi que la réalisation des analyses cytogénétiques et biologie moléculaire pour répondre à la classification OMS des leucémies aiguës.
- La recherche d'une coagulopathie : TQ, TCK, fibrinogène et recherche de produits de dégradation de la fibrine D-Dimères et complexes solubles.
- La recherche d'un syndrome de lyse tumorale : calcémie, kaliémie, phosphorémie, uricémie, créatinine, urée.

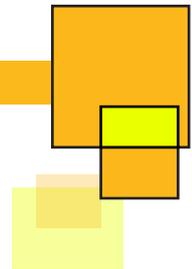
## Complications de l'hyperleucocytose blastique

Devant une hyperleucocytose blastique, les deux complications majeures à redouter sont : le syndrome de lyse et la leucostase. Les troubles de l'hémostase et la neutropénie fébrile sont liés à la profondeur de la cytopénie secondaire au degré de l'infiltration blastique.

## Syndrome de lyse tumorale

Le syndrome de lyse tumorale (SLT) est le plus fréquent. Il peut être spontané ou le plus souvent provoqué par le traitement d'induction [12]. C'est un désordre clinico-biologique secondaire à la lyse rapide des cellules tumorales entraînant un relargage massif des produits de dégradation d'ADN ou des ions intra-cellulaires, dépassant les capacités d'épuration rénale de l'organisme. Il se définit par une hyperphosphorémie, une hyperkaliémie et une hyperuricémie. Il est au mieux quantifié par l'augmentation des LDH.

Il existe une classification pronostique biologique et clinique. Il affecte 5,2 à 23 % des patients atteints de LAL haut risque [13]. Il est observé dans les LAM hyperleucocytaires avec un chiffre de globules blancs



supérieur à 100.000/mm<sup>3</sup> avec une incidence rapportée à 18 %, mais il peut s'observer pour des chiffres inférieurs. Il existe des signes biologiques qui permettent de le prévoir. Outre l'hyperleucocytose, un temps de doublement rapide des leucocytes, une hypophosphorémie et un taux de LDH élevé sont les plus souvent retrouvés. Non traité ou insuffisamment traité, le syndrome de lyse expose à l'insuffisance rénale, l'acidose métabolique, les troubles du rythme, l'insuffisance cardiaque et de décès justifiant le passage de ses patients en soins intensifs. Il expose surtout à la nécessité d'adapter les doses de chimiothérapie.

**Tableau I :** Définition du syndrome de lyse tumorale biologique et clinique [13]

Syndrome de lyse tumorale biologique
Deux, ou plus, des modifications suivantes chez un patient cancéreux, dans les 3 jours avant ou les 7 jours après le traitement anti-tumoral : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Uricémie <math>\geq 476</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> ou augmentation de plus de 25 % par rapport à la valeur de base</li> <li>- Calcémie <math>\leq 1,75</math> <math>\text{mmol/l}</math> ou diminution de plus de 25 % par rapport à la valeur de base</li> <li>- Phosphatémie <math>\geq 2,1</math> <math>\mu\text{mol/l}</math> chez l'enfant, <math>\geq 1,45</math> <math>\text{mmol/l}</math> chez l'adulte ou augmentation de plus de 25 % par rapport à la valeur de base</li> <li>- Kaliémie <math>\geq 6</math> <math>\text{mmol/l}</math> ou augmentation de plus de 25 % par rapport à la valeur de base</li> </ul>
Syndrome de lyse tumorale clinique
Une ou plusieurs des manifestations cliniques suivantes : <ul style="list-style-type: none"> <li>- Atteinte rénale, Créatininémie <math>\geq 1,5</math> fois la limite supérieure de la normale (en fonction de l'âge et du sexe)...<sup>a,b</sup></li> <li>- Atteinte cardiovasculaire, arythmie ou mort subite</li> <li>- Atteinte neurologique, convulsions</li> </ul>

a : En l'absence d'une élévation imputable à une autre cause (par exemple amphotéricine B)

b : Si la limite supérieure du laboratoire n'est pas précisée, prendre en compte les valeurs suivantes : entre 1 et 11 ans, sexe féminin ou masculin : 61, 6  $\mu\text{mol/l}$  ; entre 12 et 15 ans, sexe féminin ou masculin : 88  $\mu\text{mol/l}$  ; 16 ans et plus, sexe féminin : 105  $\mu\text{mol/l}$  ; 16 ans et plus, sexe masculin : 114  $\mu\text{mol/l}$ .

Le traitement du SLT repose sur la prévention avec une hyperhydratation non alcaline et l'utilisation de rasburicase [16]. Malgré ce traitement efficace, le syndrome de lyse reste mortel dans 15 % des cas et un tiers des patients atteints nécessitera une épuration extra-rénale (EER) [13-15].

## Syndrome d'hyperviscosité ou leucostase

Il est observé dans les LAM hyper-leucocytaires et se définit par une stase veineuse et artérielle des blastes

avec souvent une infiltration de la paroi des vaisseaux. Sur le plan clinique, Il se traduit par des signes neurologiques allant des céphalées à des troubles de conscience, une atteinte pulmonaire avec dyspnée progressive avec une hypoxie. Sur le plan radiologique, il se manifeste par des images d'infiltrations pulmonaires non systématisées et des troubles oculaires avec un aspect très évocateur au fond œil.

Le diagnostic doit être posé rapidement devant une hyperleucocytose, avec présence des signes cliniques suscités.

Le diagnostic n'est pas univoque surtout au niveau pulmonaire où les images peuvent correspondre certes à une insuffisance cardiaque mais aussi à une pathologie infectieuse, une hémorragie alvéolaire ou un syndrome de lyse pulmonaire.

Le traitement n'est pas codifié. Les cytophères peuvent améliorer transitoirement, mais aucune étude n'a prouvé leurs efficacité, certains utilisent la corticothérapie. Seule la réduction rapide de la leucocytose est importante soit par hydroxyurée soit avec la chimiothérapie d'induction. Le pronostic est très réservé.

## Troubles de l'hémostase

Pas de transfusion dans le cas de ces troubles car risque d'aggravation de l'hyperviscosité.

Les troubles de l'hémostase sont dominés par la CIVD souvent biologique et parfois clinique avec des manifestations hémorragiques importantes mais aussi thrombotiques. Appelé dans la littérature anglo-saxonne syndrome thrombo hémorragique, il est rencontré essentiellement dans la leucémie aigue promyélocytaire (LAM3 de FAB), dans les formes hyper-leucocytaires ou lors des infections. Biologiquement, le tableau est souvent de diagnostic facile : un allongement du temps de Quick, une diminution du fibrinogène, des facteurs II, V et VIII, une thrombopénie et un taux élevé de D-dimères et de produits de la dégradation de la fibrine.

Son traitement, outre le traitement spécifique, repose sur des transfusions plaquettaires pour maintenir un taux supérieur à 50 G/l et de facteurs de la coagulation ou en cas d'absence par du plasma frais congelé (PFC).

## Neutropénie fébrile

C'est l'une des complications les plus fréquentes, qui peut retarder la mise en route d'un traitement étiologique adéquat. La fièvre doit toujours être considérée comme

infectieuse, même si elle peut être en rapport avec la maladie ou le traitement. L'infection peut être cutanée, pulmonaire, ORL ou digestive. Les prélèvements bactériologiques sont souvent négatifs, il faut savoir les répéter. Dans cette optique, l'antibiothérapie est probabiliste. On considère trois périodes dans l'analyse de la fièvre :

- La première correspond aux dix premiers jours de neutropénie ; les germes incriminés gram négatif ou positif sont dans la grande majorité des cas sensibles à une antibiothérapie standard de type B-lactamine aminoside.
- La deuxième période débute vers le dixième jour où les germes bactériens sont le plus souvent issus du service et l'émergence des infections fongiques devient importante avec une incidence de 2 % par jour de neutropénie [13].
- La troisième période survient vers le vingtième jour de neutropénie où les défenses naturelles comme le

tube digestif et la peau deviennent perméables. On voit apparaître des infections polymicrobiennes et à germes souvent multirésistants.

## Conclusion

L'hyperleucocytose blastique est un signe biologique de diagnostic facile à suspecter et à porter sous réserve de réaliser un frottis sanguin en cas de signes d'alerte. En revanche, la phase initiale autour du diagnostic reste un moment à risque de survenue de complications aiguës responsables d'une morbidité et d'une mortalité non négligeable nécessitant une équipe médicale expérimentée, ainsi qu'une coopération entre médecin biologiste et hématologue pour une prise en charge globale (Figure 1).

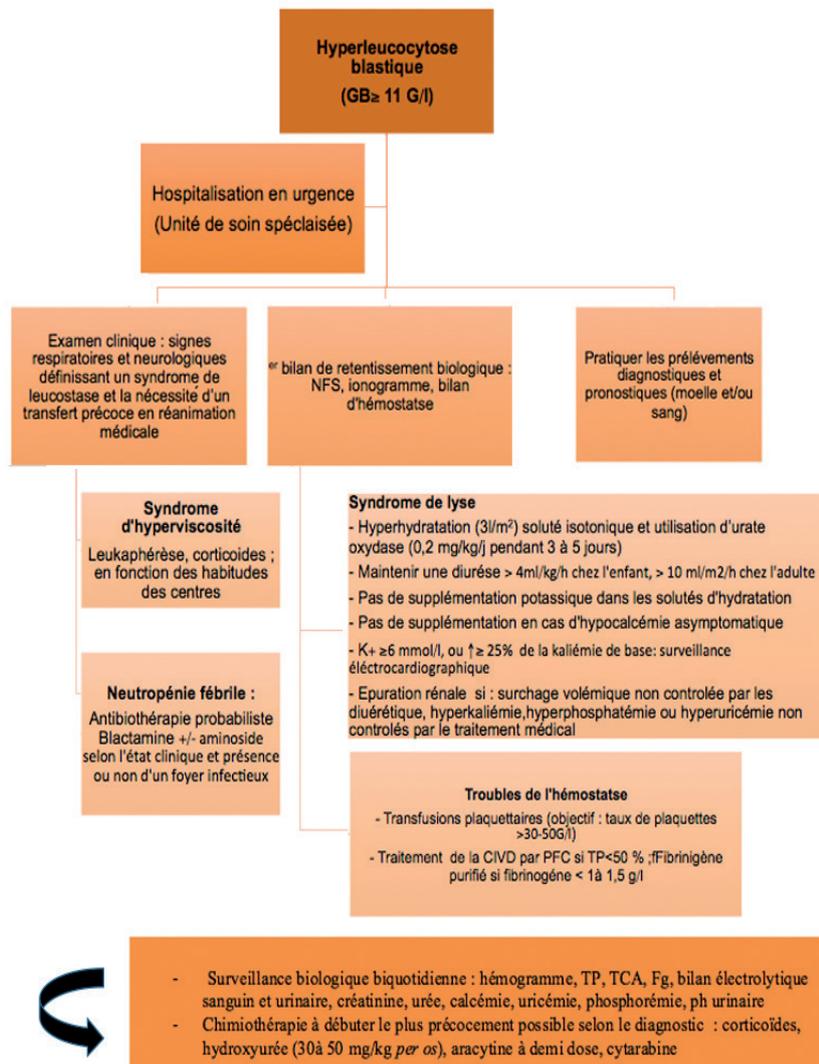
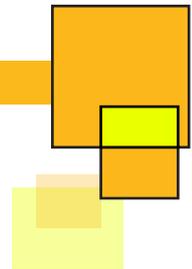


Figure 1 : Prise en charge d'une hyperleucocytose blastique



## Conflit d'intérêt

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt.

## Références

- 1- Flanagan B et al. Hematologic conditions: leukocytosis and Leukemia. *FP Essent.* 2019;485:17-23.
- 2- Widick P et al. Leukocytosis and Leukemia. *Prim Care.* 2016;43(4):575-87.
- 3- Chabot-Richards DS et al. Leukocytosis. *Int J Lab Hematol.* 2014;36(3):279-88.
- 4- George TI. Malignant or benign leukocytosis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2012;2012:475-84.
- 5- Inaba H et al. Clinical and biologic features and treatment outcome of children with newly diagnosed acute myeloid leukemia and hyperleukocytosis. *Cancer.* 2008;113:522-9.
- 6- Korkmaz S. The management of hyperleukocytosis in 2017: Do we still need leukapheresis?. *Transfus Apher Sci.* 2018;57:4-7.
- 7- Sorensen PH et al. Molecular arrangements of the MLL gene are present in most cases of infant acute myeloid leukemia and are strongly correlated with monocytic or myelomonocytic phenotypes. *J Clin Invest.* 1994;93:429-37.
- 8- Lestingi TM et al. Philadelphia chromosome-positive acute lymphoblastic leukemia. *Hematol Oncol Clin North Am.* 1993;7:161-75.
- 9- Creutzig U et al. Early deaths and treatment-related mortality in children undergoing therapy for acute myeloid leukemia: analysis of the multicenter clinical trials AML-BFM 93 and AML-BFM 98. *J Clin Oncol.* 2004;22(21):4384-93.
- 10- Dutcher JP et al. Hyperleukocytosis in adult acute non lymphocytic leukemia: impact on remission rate and duration, and survival. *J Clin Oncol.* 1987;5(9):1364-72.
- 11- Huguet F et al. Leucémies aiguës de l'adulte. *Hématologie.* 2011;17(3):203-24.
- 12- Dreyfus F. Urgence dans les leucémies aiguës myéloïdes. *Revue francophone des laboratoires.* 2013;449bis(43):12-3.
- 13- Dupré A et al. Analyse des recommandations britanniques 2015 sur la prévention et la prise en charge du syndrome de lyse tumorale. *La revue de médecine interne.* 2017;38:36-43.
- 14- Darmoun M et al. Tumour lysis syndrome and acute kidney injury in high-risk haematology patients in the rasburicase era. A prospective multicentre study from the Groupe de Recherche en Réanimation Respiratoire et Onco-Hématologique. *Br J Haematol.* 2013;162(4):489-97.
- 15- Locatelli F et al. Incidence and pathogenesis of tumour lysis syndrome. *Contrib Nephrol.* 2005;147:61-8.
- 16- Jones GL et al. Guidelines for the management of tumour lysis syndrome in adults and children with haematological malignancies on behalf of the British Committee for Standards in Haematology. *Br J Haematol.* 2015;169(5):661-71. ■