

Approche rationnelle d'une hyperleucocytose

Rational approach of leucocytosis in adults

D. Bron

Service d'Hématologie, Institut Jules Bordet

RESUME

Plusieurs facteurs peuvent influencer l'augmentation du taux de globules blancs (stimuli physiques et/ou émotionnels, infections, inflammations, drogues, toxines, etc.). La meilleure approche pour identifier ces désordres passe par un examen physique et un historique précis. Une attention particulière doit être portée sur l'apparition de ganglions et/ou d'une splénomégalie.

Parmi les désordres hématologiques les plus sérieux à prendre en considération, on retrouve les leucémies aiguës, les leucémies chroniques et les syndromes myéloprolifératifs.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 339-42

ABSTRACT

Several factors may influence the increased level of white blood cells (physical and/or emotional stimuli, infections, inflammations, drugs, toxins, etc.). The best approach to identify these disorders gets through a physical examination and a precise history. A particular attention should be focused on the onset of lymph nodes and/or splenomegaly. Among severe haematological disorders to take into consideration, we should exclude acute leukemias, chronic leukemias and myeloproliferative disorders.

Rev Med Brux 2013 ; 34 : 339-42

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

INTRODUCTION

Les globules blancs comportent deux groupes principaux de cellules : les granulocytes et monocytes d'une part et les lymphocytes d'autre part.

Les fonctions de ces cellules s'intriquent et se complètent à maints niveaux mais peuvent être schématisées de la façon suivante :

- granulocytes et monocytes : première ligne de défense reposant essentiellement sur la phagocytose et la destruction intracellulaire des agents ou antigènes étrangers ;
- lymphocytes : base du système immunitaire et de la destruction extracellulaire des agents ou antigènes étrangers.

Il faut cependant garder à l'esprit l'interaction étroite entre les globules blancs et tous les éléments du sang : érythrocytes, plaquettes, facteurs de coagulation et leur implication dans les processus immunitaires et inflammatoires en général.

PHYSIOLOGIE DES GRANULOCYTES

La moelle produit, à l'état normal, près de deux milliards de granulocytes par kg de poids et par jour. En état de stress, sous l'influence d'une infection par exemple, cette production peut décupler. La grande majorité des granulocytes se trouve dans les réserves médullaires 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, en auto-renouvellement, sont à l'origine des granulocytes comme des autres cellules sanguines. Sous l'influence du micro-environnement, elles deviennent des progéniteurs engagés (CFU-GM) à l'origine des cellules des lignées monocytaires et granulocytaires. Sur le plan morphologique, la première cellule précurseur reconnaissable est le myéloblaste. Sa maturation, accompagnée de prolifération jusqu'au stade de granulocyte mûr, prend en moyenne 12 jours. Cette

différenciation, et surtout la prolifération qui s'ensuit, est sous la dépendance de facteurs de croissance dont le G-CSF (ou *granulocyte-colony-stimulating factor*). Ces facteurs de croissance règlent aussi la fonction des granulocytes dans les sites d'inflammation. Ils sont sécrétés par des lymphocytes T, des macrophages, des cellules endothéliales et des fibroblastes. Ces facteurs de croissance ont pu être synthétisés par génie génétique. Ils sont, aujourd'hui, disponibles en clinique (Neupogen®, Neulasta®) utilisés *in vivo* pour stimuler la granulopoïèse.

La pathologie des neutrophiles reconnaît des déficiences fonctionnelles et des déficiences quantitatives. 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 augmentation des globules blancs au-dessus de 10.000 constitue une hyperleucocytose qui doit être détaillée à partir de la formule afin de déterminer quel type de globules blancs en est responsable (tableau 1).

Tableau 1 : Valeurs de référence (par μl) pour les leucocytes et leurs sous-populations, en valeur absolue.

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

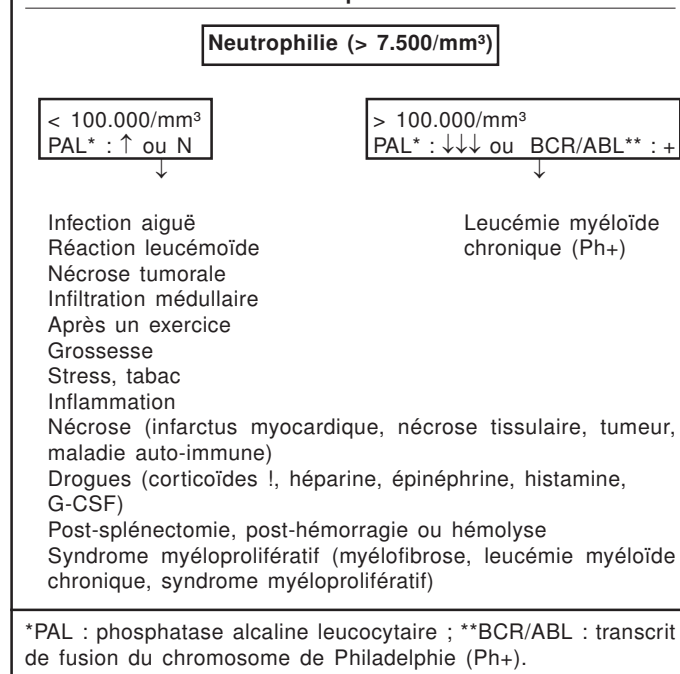
Si l'examen du sang périphérique ne révèle pas de cellules immatures ou anormales, l'étape suivante sera de déterminer quelles cellules sanguines sont responsables de l'augmentation des globules blancs (neutrophilie, lymphocytose, éosinophilie, basophilie ou monocytose) (tableau 2).

Lorsque l'hyperleucocytose est associée une anémie et/ou thrombopénie, le médullogramme et la biopsie osseuse sont indispensables à la mise au point car une atteinte centrale (de la moelle osseuse) est la plus probable.

Les granulocytoses neutrophiles (> 7.500/ μl) (tableau 3)

L'augmentation des granulocytes neutrophiles est essentiellement liée aux processus infectieux microbiens. Dans les septicémies sévères, et particulièrement celles à Gram négatif, on peut cependant rencontrer une neutropénie. Cette neutropénie traduit, surtout chez l'enfant et le nouveau-né, un épuisement des réserves.

Tableau 3 : Causes de neutrophilie.

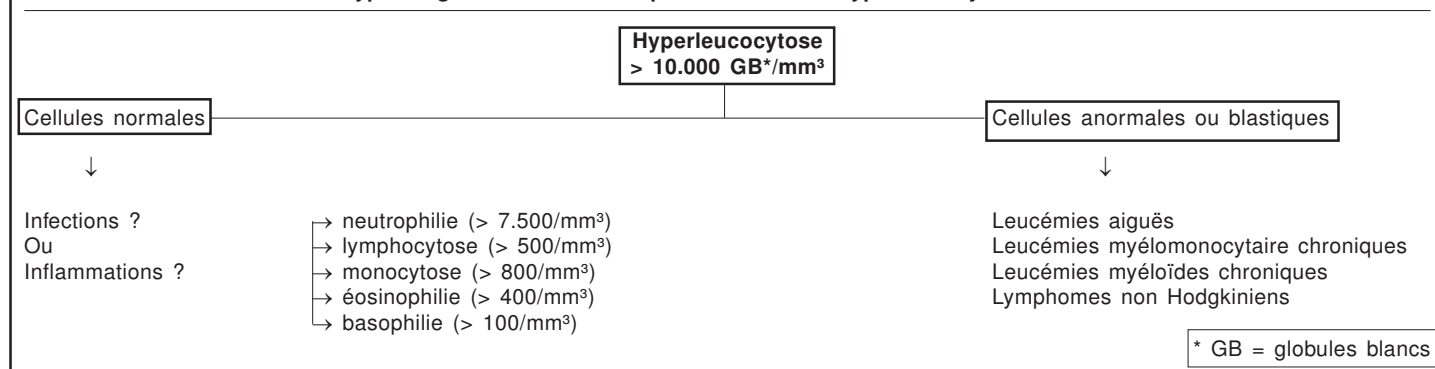


Tous les processus s'accompagnant de nécrose tissulaire peuvent également donner une granulocytose. Citons également les troubles métaboliques comme l'acidose et l'urémie, les traitements aux corticoïdes, l'effort physique et l'abus du tabac.

Parmi les médicaments responsables d'une neutrophilie, signalons la théophylline, les tétracyclines, le lithium, et bien sûr, le G-CSF.

Certains cancers, plus particulièrement les cancers rénaux, du sigmoïde et les épithéliomas pulmonaires peuvent donner, par un mécanisme dit paranéoplasique mal déterminé, des granulocytoses extrêmes (plus de 100.000), même lorsque la tumeur

Tableau 2 : Détermination du type de globules blancs responsables d'une hyperleucocytose.



primitive est très réduite. Dans ces cas, on a parfois parlé faussement de leucémies à granulocytes.

Une granulocytose élevée s'accompagne toujours d'un certain degré d'essaimage sanguin de précurseurs : promyélocytes, myélocytes, métamyélocytes (" myélémie ").

Rarement, on peut observer un taux de globules blancs entre 50.000 et 100.000/mm³ (50-100 x 10⁹/l) (généralement neutrophilie). Ce type de réaction " leucémoïde " est souvent observé lors d'infections sévères en phase de régénération après une agranulocytose, en cas d'inflammation et de tumeurs avec métastases osseuses mais doit être différencié d'une leucémie myéloïde chronique (LMC). Le test le plus utile, dans ce cas, est la recherche du chromosome de Philadelphie et plus précisément du transcrite de fusion (Bcr/Abl) qui est typique dans la LMC et absent dans les autres conditions. La vitamine B12 est aussi souvent élevée dans les syndromes myéloprolifératifs. Il faut aussi mentionner que découvrir des corps de Döhle ou des vacuoles cytoplasmiques dans les neutrophiles est pathognomonique des infections.

Les granulocytes éosinophiles (> 500/μl) (tableau 4)

Tableau 4 : Causes d'éosinophilie	
Causes d'éosinophilie (> 500/μl)	
•	Allergies (pays industrialisés)
-	Atopie
-	Allergie médicamenteuse
•	Parasitoses (surtout pays en voie de développement)
•	Néoplasies
-	Hématologiques
-	Eosinophilie clonale dans pathologies myéloïdes
-	Eosinophilie paranéoplasique dans pathologies lymphoïdes
-	Solides (utérus, po, colon)
•	Idiopathique (syndrome hyperéosinophile, pneumonie à Eos, fasciite à Eos, etc.)
•	Maladie AI (vasculite Churg-Strauss, Crohn, arthrite rhumatoïde, psoriasis, etc.)

Toute réaction allergique peut donner une augmentation, restant relativement modérée, d'éosinophiles.

Les éosinophilies marquées (> 500/μl) se rencontrent surtout dans les parasitoses à localisation tissulaire ; plus rarement, l'éosinophilie est le témoin d'un lymphome de Hodgkin ou non Hodgkinien, particulièrement les lymphomes T avec éosinophilie paranéoplasique par libération d'IL5, d'une périartérite noueuse, d'une fasciite à éosinophiles et des formes apparemment idiopathiques. Parmi ces formes, il faut exclure les syndromes myéloprolifératifs (leucémies à éosinophiles et la variante myéloproliférative qui se caractérise par le gène de fusion PIP1L1-pDGFRalpha). Cette maladie est importante à identifier car elle répond à de faibles doses de Glivec® (imatinib 100 mg/jour !).

Le " syndrome hyperéosinophilique " constitue un groupe de désordres de cause inconnue et caractérisé par une production excessive d'éosinophiles associée à une infiltration d'organes. Cette infiltration peut affecter le cœur, avec fibrose endomyocardique et manifestations thromboemboliques. Les critères diagnostiques du syndrome hyperéosinophilique sont :

- éosinophilie > 1.500/μl d'une durée de plus de 6 mois ;
- exclusion d'autres causes d'éosinophilie (allergie, parasitose, maladie de système, syndrome myéloprolifératif, lymphomes, etc.) ;
- signes et symptômes de dysfonctionnement causés par l'hyperéosinophilie (asthme, infiltrats pulmonaires, sinusite, polyneuropathie, vasculite, cardiopathie).

Les monocytoses (> 1.000/μl)

Les monocytoses se voient principalement dans les infections chroniques (tuberculose), les maladies autoimmunes et les cancers en général. Plusieurs pathologies peuvent être associées à une monocytose. Elles sont détaillées dans le tableau 5. Une monocytose élevée (> 1.000/μl) et persistante doit faire rechercher une myélodysplasie (leucémie myélomonocytaire chronique).

Les lymphocytoses (> 4.500 lymph/μl)

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, etc.). Lorsque la leucocytose - en valeur absolue - dépasse 4.500/μl, il faut préciser par analyse du phénotype lymphocytaire, s'il s'agit de lymphocytes monoclonaux (T ou B) ou réactionnels. Les diverses étiologies sont résumées dans le tableau 6.

EN PRATIQUE

L'hyperleucocytose est définie par un taux de globules blancs totaux qui excède 10.000/mm³ (10 x 10⁹/l).

La stratégie rationnelle la plus utile dans la mise au point d'un patient présentant un taux élevé de globules blancs inclut :

- une mise au point clinique permettant d'obtenir une orientation diagnostique la plus probable ;
- une mise au point biologique permettant de préciser la lignée (lymphoïde ou myéloïde) anormale.

Il s'agit de faire rapidement la distinction entre un taux de globules blancs élevé qui sera une leucocytose réactionnelle (très fréquent) ou liée à un désordre hématologique primaire (rare mais sérieux).

Tableau 5 : Pathologies associées aux monocytoses.

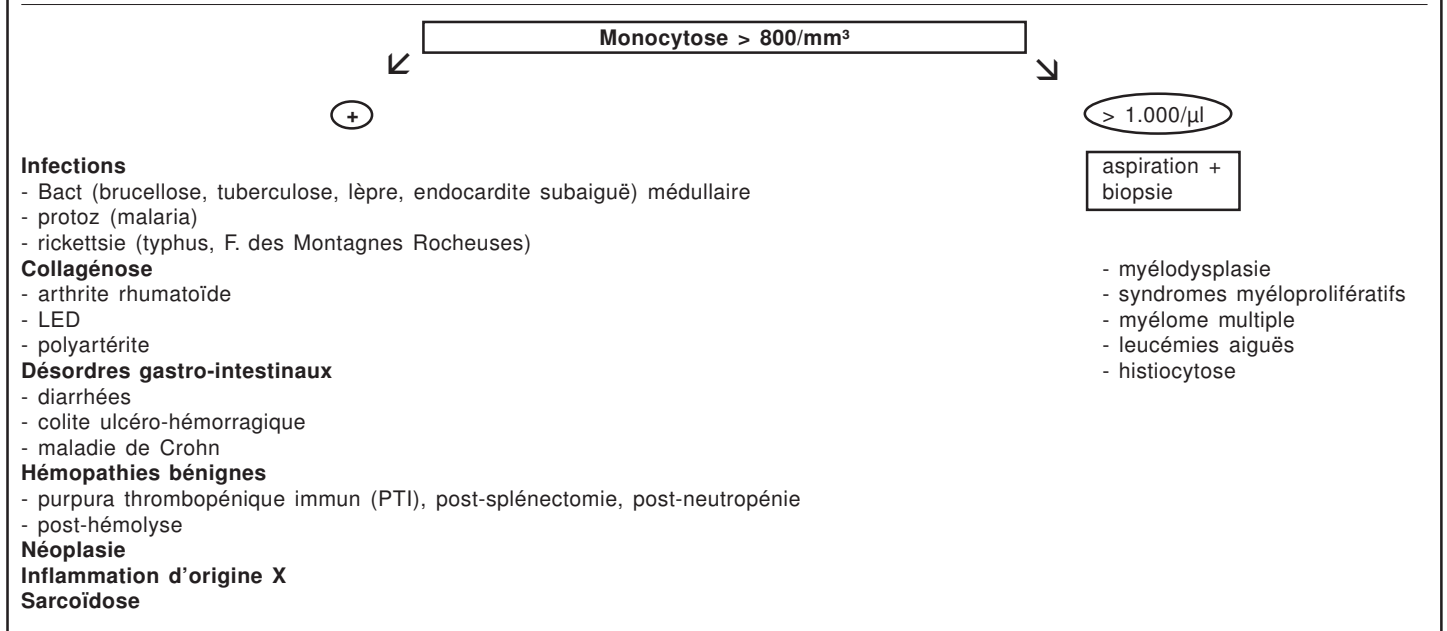
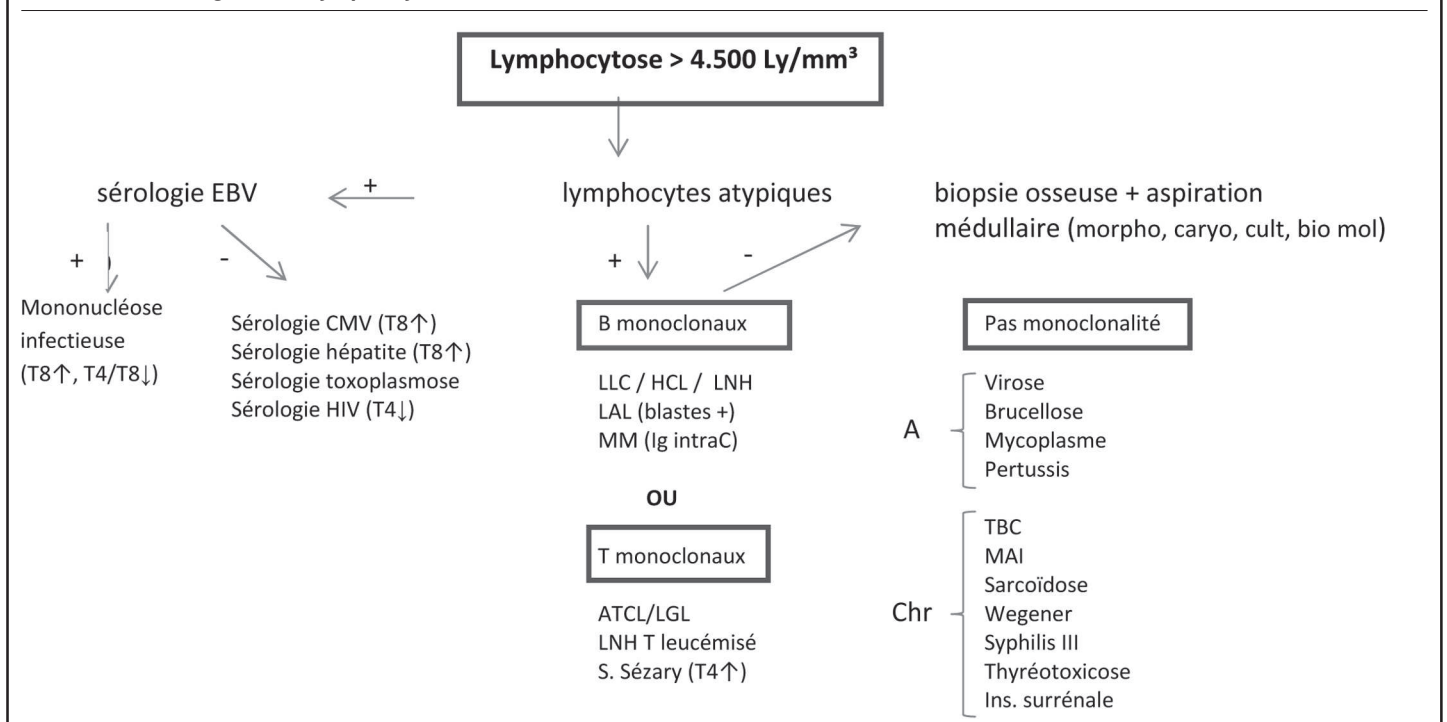


Tableau 6 : Etiologies des lymphocytoses.



BIBLIOGRAPHIE

- Breton-Gorius J, Reyes F, Rochant H, Rosa J, Vernant JP : L'hématologie de Bernard Dreyfus. Paris, Médecine-Sciences Flammarion, 1992
- Cogan E, Roufosse F : Clinical management of the hypereosinophilic syndromes. Expert Rev Hematol 2012 ; 5 : 275-90
- Provan D, Singer C, Baglin T, Dokal I : Oxford handbook of clinical hematology - 3rd edition. Oxford, Oxford University Press eds, 2008
- Young N, Gerson S, High K : Clinical Hematology. Philadelphia, Mosby eds, USA, 2005

- Djulgovic B : Reasoning and decision making in Hematology. New York, Churchill Livingstone eds, 1993

Correspondance et tirés à part :

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

Travail reçu le 22 mai 2013 ; accepté dans sa version définitive le 7 juin 2013.