



HAL
open science

Hémorragie intracérébrale fatale chez un patient atteint d'une leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles : à propos d'un cas et revue de la littérature

L. Talon, B. de Renzis, M. Fiore, L. Sanhes, A.-F. Sapin, M. Berger, T. Sinègre, A. Lebreton

► To cite this version:

L. Talon, B. de Renzis, M. Fiore, L. Sanhes, A.-F. Sapin, et al.. Hémorragie intracérébrale fatale chez un patient atteint d'une leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles : à propos d'un cas et revue de la littérature. *La Revue de Médecine Interne*, 2020, 41, pp.552 - 558. 10.1016/j.revmed.2020.03.012 . hal-03492194

HAL Id: hal-03492194

<https://hal.science/hal-03492194>

Submitted on 14 Sep 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons Attribution - NonCommercial 4.0 International License

Hémorragie intracérébrale fatale chez un patient atteint d'une leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles : à propos d'un cas et revue de la littérature

Fatal intracerebral hemorrhage in a patient with chronic neutrophilic leukemia: about one case and literature review

L. Talon^{a,*}, B. de Renzis^b, M. Fiore^c, L. Sanhes^d, A.-F. Sapin^a, M. Berger^{a,e}, T. Sinègre^a, A. Lebreton^{a,f}

^aService d'hématologie biologique, Hôpital Estaing, Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, place Lucie et Raymond Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand

^b Service d'hématologie clinique, Hôpital Estaing, Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, place Lucie et Raymond Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand

^c Service d'hématologie biologique, Centre de référence des pathologies plaquettaires, Hôpital Haut-Lévêque, Centre hospitalier universitaire de Bordeaux, 1 avenue Magellan, 33604 Pessac

^d Service d'hématologie clinique, Centre Hospitalier de Perpignan, 20 avenue du Languedoc, 66046 Perpignan

^e Unité de recherche EA7453 CHELTER, Université Clermont Auvergne, 63000 Clermont-Ferrand

^f Centre de ressources et compétences maladies hémorragiques constitutionnelles, Hôpital Estaing, Centre hospitalier universitaire de Clermont-Ferrand, place Lucie et Raymond Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand

Auteur correspondant : ltalon@chu-clermontferrand.fr (L. Talon, 0473750200, CHU Estaing, Place Lucie et Raymond Aubrac, 63003 Clermont-Ferrand)

Résumé

Introduction. - La Leucémie Chronique à Neutrophiles (LCN) est un syndrome myéloprolifératif rare caractérisé par une production importante de polynucléaires neutrophiles matures. L'une des complications les plus sévères est la survenue d'évènements hémorragiques, pouvant parfois conduire au décès des patients.

Observation. - Nous rapportons une observation de LCN affectant un homme de 75 ans. L'observation clinique détaillait de multiples complications hémorragiques. Les explorations biologiques objectivaient des anomalies de l'agrégation plaquettaire et une élévation de l'élastase leucocytaire circulante. L'évolution avait été marquée par une hémorragie intracérébrale conduisant au décès du patient 7 mois après le diagnostic.

Conclusion. – Cette tendance hémorragique a été rapportée à plusieurs reprises dans des cas de LCN. Cependant, les mécanismes physiopathologiques à l'origine des saignements ne sont pas encore complètement élucidés.

Abstract

Introduction. – Chronic Neutrophilic Leukemia (CNL) is a rare myeloproliferative syndrome characterized by a significant increase in mature neutrophils. One of the most serious complications is the occurrence of bleeding events, which may sometimes lead to death.

Case report. – A 75-year-old patient presented with CNL, complicated by a severe bleeding phenotype. Biological investigations revealed platelet function defect and increase in neutrophil elastase. The follow-up was marked by an intracranial hemorrhage leading to the patient's death 7 months after diagnosis.

Conclusion. - This bleeding phenotype has been reported several times in patients with CNL. However, the pathophysiological mechanisms that cause bleeding are not yet fully understood.

Mots clés : leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles, syndrome hémorragique, hémorragie intracérébrale, anomalies des fonctions plaquettaires.

Keywords: chronic neutrophilic leukemia, hemorrhagic syndrome, cerebral hemorrhage, platelet function defect.

Introduction

La leucémie chronique à neutrophiles (LCN) est un syndrome myéloprolifératif (SMP) rare caractérisé par une forte augmentation du nombre de polynucléaires neutrophiles matures et défini selon les critères suivants : > 25G/L de leucocytes dont au moins 80 % de PNN, myélémie < 10 %, monocytes < 1 G/L, myéloblastes < 5 % et absence de dysgranulopoïèse [1,2].

A partir d'une observation récente d'un patient présentant une symptomatologie hémorragique sévère d'apparition brutale ayant conduit au diagnostic de LCN, nous dressons un état des lieux des données concernant les manifestations hémorragiques souvent décrites en association avec ce SMP rare.

Observation

Monsieur C, 75 ans, était hospitalisé le 12 juillet 2017 au Centre Hospitalier de Perpignan dans le cadre de l'exploration d'ecchymoses spontanées bilatérales sur les avant-bras ainsi que sur le torse. Il ne présentait aucun antécédent personnel ni familial de troubles hémorragiques. Dans ses antécédents chirurgicaux, on retrouvait une adénoïdectomie sans complication. Son bilan d'entrée montrait une hyperleucocytose à polynucléaires neutrophiles (leucocytose à 99 G/L dont 88 G/L de polynucléaires neutrophiles), taux d'hémoglobine (Hb) à 10,5 g/dL, numération plaquettaire à 150 G/L, taux de prothrombine (TP) à 86 %, ratio malade (M)/témoin (T) du temps de céphaline avec activateur (TCA) à 1,2 et un taux de fibrinogène à 2,1 g/L (Tableau 1). Les temps d'occlusion plaquettaire étaient allongés (140 secondes avec la cartouche collagène/ADP et 286 secondes avec la cartouche collagène/épinéphrine), mais l'interprétation était difficile en raison d'un taux d'hématocrite faible (<35%) et de l'hyperleucocytose qui peuvent être responsables d'un allongement de ce test [3]. Le dosage antigénique du facteur Willebrand était retrouvé à 193 % avec une CRP à 12,6 mg/L.

Dans ce contexte d'hyperleucocytose, une ponction de moelle et une biopsie ostéoméduleuse (BOM) étaient réalisées pour études cytologique et moléculaire. Devant l'absence de dysgranulopoïèse au niveau médullaire et la mise en évidence d'une mutation CSF3R de l'exon 14 [4] et d'une mutation SETBP1 de l'exon 4 [5], le diagnostic de leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles était confirmé. Un retour à domicile avec un traitement cytoréducteur par hydroxyurée était instauré.

Six jours après la BOM, le patient présentait un saignement spontané abondant au niveau du point de ponction de la BOM, de multiples ecchymoses aux points de ponctions des voies veineuses périphériques et un volumineux hématome fessier d'environ 10 cm en regard de la zone de la BOM. Par ailleurs, il rapportait des épisodes d'hématurie macroscopique récidivants depuis 24 heures. Le bilan réalisé montrait une déglobulisation de deux points d'hémoglobine depuis la sortie

d'hospitalisation (passage de 10,5 à 8,5 g/dL), sa numération plaquettaire était stable à 130 G/L. Le bilan d'hémostase montrait alors un TCA allongé avec un ratio M/T évalué à 1,31, un taux de fibrinogène abaissé à 1,8 g/L et un TP à 76 %. Le patient était transfusé de 2 culots globulaires et traité par un antifibrinolytique (acide tranéxamique). Le traitement par hydroxyurée était alors complété avec un anti-JAK2, le ruxolitinib. Le SMP était contrôlé par l'association hydroxyurée-ruxolitinib et le dossier du patient était transféré à Clermont-Ferrand où une prise en charge pour allogreffe était discutée.

En novembre 2017, en raison d'une infection, le patient bénéficiait d'une avulsion dentaire, sans incident peropératoire. Cinq jours plus tard, il présentait une hémorragie abondante localisée au niveau du site d'extraction, non contrôlée par les mesures locales simples de type bain de bouche à l'acide tranéxamique. Devant la persistance de cette hémorragie, une reprise chirurgicale a été réalisée par le service de chirurgie maxillo-faciale pour suture, ce qui a permis un contrôle local de l'hémorragie.

Face à ces saignements à répétition, une exploration de l'hémostase était réalisée (tableau 1). Les tests d'hémostase retrouvaient un TP normal à 78 %, un ratio (M/T) TCA prolongé à 1,3 et un ratio (M/T) du temps de céphaline kaolin (TCK) normal à 1,0. Les facteurs de la voie intrinsèque et le facteur Willebrand (antigène et activité) étaient normaux. Le ratio activité du facteur von Willebrand (VWF:RCO)/antigène du facteur von Willebrand (VWF:Ag) était de 0,7 le 21/11/2017 puis de 0,6 le 07/12/2017. Le propeptide du facteur Willebrand était normal à 130 % avec un ratio propeptide/VWF:Ag de 0,6, ne témoignant pas d'une clairance accélérée du facteur Willebrand. Le fibrinogène était abaissé (1,2 g/L en activité, 1,1 g/L en antigène), évoquant une hypofibrinogénémie probablement d'origine acquise. Un déficit en facteur XIII à 39 % était mis en évidence, sans anticorps neutralisant anti-FXIII. Les fonctions plaquettaires du patient avaient été évaluées. Des profils similaires anormaux d'agrégation plaquettaire aux agonistes étaient retrouvés à 2 reprises : hypoagrégabilité réversible à l'ADP (concentration finale 10 µmol/L), au Thrombin Receptor Activator Peptide (TRAP) (10 µmol/L), à l'acide arachidonique (1,6 mmol/L), et absence d'agrégation à l'épinéphrine (5 µmol/L) et au collagène (concentration finale 5 µg/mL). Une discrète diminution de l'agglutination plaquettaire à la ristocétine (2 mg/mL) était retrouvée (tableau 2). En complément, une exploration des glycoprotéines plaquettaire par cytométrie en flux (BioCytex *Plasma CMF PLT/Receptors*, Stago) avait montré un défaut de stimulation plaquettaire par le TRAP associé à une expression diminuée de la GpIIb (tableau 3). Les tests d'agrégation de plaquettes témoin en présence de plasma du patient ont été réalisés après différents temps d'incubation (0, 30 minutes, 2 et 3 heures). L'ajout du plasma du patient n'avait pas eu d'impact sur l'agrégation des plaquettes du témoin. Devant cette symptomatologie hémorragique récente et brutale associée à un profil de

trouble des fonctions plaquettaires, la présence d'anticorps dirigés contre les plaquettes avait été recherchée. La recherche spécifique d'anticorps anti-GpIIb/IIIa avait été réalisée par mise en contact des échantillons plasmatiques du patient avec des plaquettes lavées et détection des anticorps anti-GpIIb/IIIa à la surface par cytométrie en flux (anticorps *Jackson Immunateck, FC500 Beckman Coulter*) ; cette recherche s'était avérée négative. La thrombinographie sur plasma pauvre en plaquettes montrait un potentiel endogène thrombinique subnormal de 1028 nmol/L.min (normale : 1085-2065) avec 5 pM de facteur tissulaire (*Calibrated Automated Thrombography, PPP-Reagent, Stago*). Dans ce contexte de LCN, pour évaluer l'impact global des PNN sur l'hémostase et l'implication potentielle des enzymes contenues dans les granulations des neutrophiles, le dosage de l'élastase leucocytaire était réalisé (*DuoSet ELISA Human Neutrophil Elastase, R&D Systems*). Des valeurs très élevées d'élastase leucocytaire étaient retrouvées chez le patient : 39175 pg/mL et 41731 pg/mL, respectivement le 21/11/2017 et le 19/12/2017 (la valeur moyenne de l'élastase était de 2866 pg/mL chez les témoins testés).

Le 03/02/2018, le patient était hospitalisé pour chute avec perte de connaissance et amnésie de l'épisode. Cliniquement, des hématomes diffus sur le corps, des bulles intrabuccales et un purpura pétéchiol diffus étaient observés. Le scanner cérébral ne retrouvait pas de saignement intracrânien. L'Hb était alors à 4 g/dL, les plaquettes à 36 G/L, les GB élevés à 250 G/L, le TP normal à 80 %, le ratio (M/T) TCA normal à 0,9, et le fibrinogène à 1,2 g/L (activité). Le patient était transfusé avec 2 culots globulaires et 1 culot plaquettaire. Le 08/02, il était asthénique, somnolent et signalait une céphalée brutale avec apparition d'une hémiparésie gauche. Un scanner cérébral demandé en urgence montrait alors une hémorragie intracérébrale avec inondation triventriculaire. Le patient était transféré en réanimation où l'administration de facteur VII activé recombinant avait été réalisée ainsi qu'une transfusion de deux culots plaquettaires. Son état neurologique s'était rapidement dégradé jusqu'à un état de mort encéphalique.

Discussion

Les SMP sont des affections clonales des cellules souches hématopoïétiques de l'adulte caractérisées par l'expansion d'une ou de plusieurs lignées myéloïdes, sans anomalie de maturation. Sous le terme de SMP sont classiquement regroupées la leucémie myéloïde chronique BCR-ABL1 positive (LMC), la polyglobulie de Vaquez, la thrombocytémie essentielle et la myélofibrose primitive. S'y ajoutent les entités rares comme les LCN, les leucémies chroniques à éosinophiles ou les SMP inclassables. Les syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques peuvent être rapprochés des SMP et sont représentés entre autres par la leucémie myélomonocytaire chronique et la LMC atypique.

La LCN est caractérisée par une neutrophilie sanguine persistante avec hyperplasie granuleuse médullaire, la démarche diagnostique suit les critères précisés dans la classification OMS 2016 (tableau 4) [2]. Le diagnostic différentiel de la LCN inclut les neutrophilies réactionnelles (infection, inflammation, syndrome paranéoplasique) et les autres SMP ou syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques. La LMC se différencie de la LCN par la présence d'une myélémie importante et d'un excès de basophiles et d'éosinophiles. L'absence du chromosome Philadelphie avec translocation t(9;22) (BCR-ABL1) dans les LCN permet d'exclure un diagnostic de LMC [1]. Les syndromes myéloprolifératifs/myélodysplasiques se distinguent par une dysplasie pouvant toucher une ou plusieurs lignées. La LMC atypique se distingue ainsi de la LCN par la présence d'une dysplasie de la lignée granuleuse mais également par la présence de plus de 10 % de précurseurs immatures dans le sang et par le taux de blastes, pouvant aller jusqu'à 20 % dans le sang et la moelle. Dans la leucémie myélomonocytaire chronique, la présence d'une dysplasie et d'une monocytose sanguine supérieure à 1 G/L permettent d'écarter le diagnostic de LCN.

La mise à jour de la classification OMS en 2016 a inclus la présence de la mutation CSF3RT618I ou d'autres mutations activatrices de CSF3R dans les critères diagnostiques de la LCN, permettant un diagnostic plus précis par exploration moléculaire [2,4]. Cependant, la LCN et la LMC atypique présentent également quelques similarités du point de vue génétique. Ces points communs comprennent les mutations de CSF3R (10 % des LMC atypiques, 90 % des LCN), de SETBP1 (25 % des LMC atypiques, entre 15 et 55 % des LCN selon les études), mais également des mutations de gènes codant pour des protéines d'épissage (SRSF2, U2AF1) ou pour des protéines intervenant dans l'épigénétique telles que TET2 ou ASXL1. La coexistence fréquente des mutations de CSF3R avec d'autres mutations épigénétiques et d'épissage suggèrent que les mutations de CSF3R sont acquises dans un processus général d'hématopoïèse clonale à potentiel indéterminé (CHIP), la mutation CSF3R pouvant être un évènement ultérieur à un processus CHIP préexistant [6,7].

La LCN est une maladie rare avec, à ce jour, environ 200 cas rapportés [8], bien que l'incidence réelle de la LCN soit plus faible si l'on applique les critères diagnostiques stricts actuels OMS 2016 [1,2]. L'aspect cytologique du sang et de la moelle de notre patient orientaient vers le diagnostic de LCN (> 25 % de leucocytes dont > 80 % de PNN, absence de dysplasie, rares précurseurs et myéloblastes). L'analyse génétique a permis de mettre en évidence la présence de la mutation T618I au sein de l'exon 14 du gène CSF3R, confirmant le diagnostic de LCN. La présence de mutations au niveau du gène SETBP1 et du gène TET2 ont également été retrouvées, fréquentes dans le cadre des LCN mais la mutation de SETBP1 est associée à un pronostic plus défavorable, entraînant un risque de progression accru [5].

Une revue systématique de la littérature a été réalisée avec les mots clés (« chronic neutrophilic leukemia » [Mesh]) AND (« bleeding » OR « haemorrhage » [Mesh]) dans la base de données Pubmed depuis sa création jusqu'en juin 2019 pour sélectionner les cas de LCN associés à une symptomatologie hémorragique. Les références citées dans les articles consultés ont également été explorées et ajoutées. Les cas rapportés ont été inclus sur la base du titre puis de l'abstract avant une analyse détaillée (tableau 5).

Dès 1979, une « tendance hémorragique inexplicée » était décrite chez certains patients avec une LCN [9], rapportée par la suite avec diverses complications hémorragiques et notamment un nombre important de cas d'hémorragies intracérébrales. Les articles sélectionnés décrivent l'évolution de 17 patients atteints de LCN et ayant présenté des événements hémorragiques (âge : 46-83 ans). La symptomatologie hémorragique est extrêmement sévère, l'évolution a été fatale dans les 17 cas rapportés, dont 11 cas de décès liés à une hémorragie intracérébrale et 2 cas de décès secondaires à des saignements incontrôlés. Un sepsis, une pneumonie, une défaillance multiviscérale et la progression de l'hémopathie sont à l'origine des décès des quatre autres patients.

Dans une revue de Bohm *et al*, regroupant 14 autres cas de LCN, les hémorragies intracérébrales étaient également la principale cause de décès (6 décès sur 10) [10]. Une revue d'Eliott rapportait ensuite 9 cas d'hémorragie intracrânienne sur 40 patients atteints d'une LCN [11]. D'autres complications hémorragiques sévères telles que des saignements gastro-intestinaux, des hémorragies pulmonaires ou conjonctivales sont décrites, suggérant que la LCN est fortement associée à la survenue de ces saignements majeurs [12–15]. Cependant, les mécanismes physiopathologiques restent mal définis. Eliott suggérait que les complications hémorragiques observées étaient liées à la thrombopénie induite par les traitements de la LCN [11]. Dans notre cas, le patient présentait des signes hémorragiques dès le diagnostic alors que sa numération plaquettaire était de 150 G/L, n'expliquant pas une telle symptomatologie hémorragique.

La diminution de réponse à l'ensemble des agonistes plaquettaires testés peut faire évoquer une interférence avec l'hyperleucocytose, des leucocytes en nombre élevé dans le plasma riche en plaquettes (PRP) pouvant induire une diminution de l'amplitude d'agrégation. La numération leucocytaire dans le PRP du patient était de 0,02 et 0,01 G/L lors des deux explorations plaquettaires réalisées, excluant l'impact des PNN lors du test d'agrégation plaquettaire. L'hypoagrégabilité avec l'ensemble des agonistes, l'agglutination conservée en présence de ristocétine ainsi que la diminution de l'expression de la GpIIb plaquettaire peut orienter vers une thrombopathie acquise ciblant la voie du récepteur GpIIb/IIIa. Cependant, classiquement, en cas d'anomalie de la GpIIb/IIIa, il n'y a aucune réponse à l'ensemble des agents agrégants avec conservation de l'agglutination en présence de ristocétine (1 et 2 mg/mL) et l'expression de GpIIb en cytométrie en flux est nulle [16].

L'absence d'anticorps dirigés contre les plaquettes et l'absence d'impact du plasma du patient sur l'agrégation des plaquettes témoins ne sont pas en faveur d'un diagnostic de maladie de Glanzmann acquise. Cependant un anticorps de faible affinité pour sa cible plaquettaire ne permettrait pas à un nombre suffisant d'anticorps de se fixer. Un diagnostic de déficit en granules denses intra-plaquettaires a également été évoqué devant ce profil mais l'absence d'agrégation en présence d'acide arachidonique n'est pas en faveur. En effet, un déficit sévère en granules denses se caractérise par une réduction de l'agrégation plaquettaire aux faibles concentrations d'agonistes mais l'agrégation en présence d'acide arachidonique reste normale et le défaut d'agrégation à l'ADP 10 $\mu\text{mol/L}$ est en règle générale modéré, la sécrétion granulaire influençant peu l'agrégation induite par l'ADP lui-même à cette concentration.

Des troubles des fonctions plaquettaires associés à une LCN ont déjà été mis en évidence à plusieurs reprises [12,13,15,17]. En 2008, Shigekyo *et al* décrivaient des signes hémorragiques en faveur d'un trouble de l'hémostase primaire (purpura, épistaxis persistantes, saignements importants après une biopsie au cours d'une endoscopie) chez une patiente atteinte de LCN, avant toute chimiothérapie et avec une numération plaquettaire normale (284 G/L) [12]. Les tests d'hémostase retrouvaient un temps de saignement allongé et un TP abaissé sans modification du TCA, du fibrinogène, du FVIII, du facteur Willebrand, du FXIII. Les explorations plaquettaires (agrégation réduite avec ADP, collagène, épinéphrine et ristocétine) avaient conduit à suspecter une maladie du pool vide, thrombopathie caractérisée par un déficit qualitatif ou quantitatif en granules denses intra-plaquettaires, responsable d'un syndrome hémorragique d'intensité variable. Hossfeld *et al* avaient mis en évidence une agrégation plaquettaire réduite avec l'ADP et le collagène, même avec de fortes concentrations d'agonistes, chez un patient avec une LCN présentant des ecchymoses, des pétéchies et des saignements au niveau des points de ponctions veineuses. L'ensemble du bilan de coagulation était normal. Malgré de nombreuses transfusions de plaquettes, le patient était décédé suite à des saignements importants au niveau pulmonaire, gastrointestinal et rétropéritonéal [13].

Les PNN contiennent de nombreuses protéinases dont notamment la cathepsine G et l'élastase, capables de dégrader des protéines extracellulaires. Ces enzymes sont stockées dans les granulations sous forme active et libérées lors de la stimulation des PNN. L'élastase leucocytaire, en quantité anormalement élevée dans le plasma du patient, a de multiples points d'impact sur l'hémostase. Au niveau de l'hémostase primaire, l'élastase sensibilise et améliore la réponse plaquettaire à la cathepsine G qui est un puissant activateur plaquettaire, mais est également capable d'inactiver le récepteur *Protease Activated Receptor 1* (PAR1), limitant ainsi l'action de la thrombine sur les plaquettes [18,19]. L'élastase leucocytaire participe au mécanisme de fibrinolyse,

du fait de sa capacité à dégrader fibrine et fibrinogène. Dans un cas de leucémie à promyélocytes avec des taux élevés d'élastase leucocytaire plasmatique, Oudjik *et al* décrivaient une augmentation des produits de dégradation de la fibrine et du fibrinogène [20]. L'élastase peut également interagir avec le FXIII activé en induisant son inactivation et sa dégradation [21]. L'action des enzymes leucocytaires peut ainsi expliquer, au moins partiellement, les troubles des fonctions plaquettaires, l'hypofibrinogénémie et le déficit en facteur XIII. Les troubles des fonctions plaquettaires associés au rôle de l'élastase peuvent être responsables d'un trouble de la cicatrisation et expliquer le délai entre la BOM et le saignement sur site, ainsi que le délai entre l'extraction dentaire et les complications hémorragiques.

Noguchi *et al* rappellent le rôle potentiel de la neutrophilie importante des LCN dans les syndromes hémorragiques décrits dans cette pathologie. Les données de l'autopsie d'un patient atteint de LCN et décédé d'une hémorragie intracérébrale objectivent une infiltration des polynucléaires neutrophiles matures dans de nombreux organes, responsable d'une invasion et destruction des parois vasculaires [22]. Des souris transplantées avec des cellules portant la mutation CSF3R T618I montrent également une infiltration des organes par les polynucléaires neutrophiles [23].

Il s'agit d'une situation clinicobiologique rare, une LCN compliquée d'un syndrome hémorragique sévère, récidivant lors de tous les actes invasifs. L'étiologie du syndrome hémorragique reste incertaine, l'augmentation des taux plasmatiques d'élastase leucocytaire circulante explique en partie le tableau biologique mais les mécanismes semblent multiples. Après le premier épisode hémorragique lors de la BOM, les principales analyses de routine d'exploration de l'hémostase ont été réalisées. En dehors du temps d'occlusion, l'ensemble des analyses étaient dans les normes. Devant une symptomatologie hémorragique importante et inexplicée, d'apparition brutale, à bilan de coagulation de routine normal, il est nécessaire de demander l'avis d'un spécialiste de l'hémostase pour évaluer précisément la symptomatologie hémorragique, cibler les analyses d'étude de l'hémostase complémentaires, plaquettaires notamment, et proposer la thérapeutique adaptée. Ces tests n'étant pas disponibles dans l'ensemble des laboratoires d'analyses médicales, il nous apparaît important que le praticien consulte la liste des centres spécialisés dans la prise en charge des maladies hémorragiques, disponible sur le site de la filière de soins des maladies hémorragiques (MHÉMO) (<https://mhemmo.fr/>) [24].

Conclusion

La LCN est une maladie rare avec une fréquence élevée de complications hémorragiques, souvent responsables du décès des patients. Dans la littérature, le mécanisme des hémorragies dans les LCN est souvent attribué à la thrombopénie, des dysfonctions plaquettaires et/ou à l'infiltration de la paroi vasculaire par les cellules néoplasiques [12,13,22]. Le rôle des enzymes leucocytaires circulantes sur la symptomatologie hémorragique est également mis en évidence ici. Devant la gravité des complications hémorragiques, un bilan d'hémostase de routine doit systématiquement être réalisé dans le cas de LCN, et complété par l'étude des fonctions plaquettaires, le dosage du facteur XIII et de l'élastase leucocytaire. Des études complémentaires impliquant des patients atteints de LCN avec une tendance hémorragique sont nécessaires pour précisément élucider les mécanismes à l'origine des saignements, ainsi que pour établir une stratégie de prise en charge de cette symptomatologie sévère.

Conflits d'intérêts : aucun

Références

- [1] Elliott MA, Tefferi A. Chronic neutrophilic leukemia: 2018 update on diagnosis, molecular genetics and management. *Am J Hematol* 2018;93:578–87.
- [2] Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM, et al. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood* 2016;127:2391–405.
- [3] Elsenberg EHAM, van Werkum JW, van de Wal RMA, Zomer AC, Bouman HJ, Verheugt FWA, et al. The influence of clinical characteristics, laboratory and inflammatory markers on “high on-treatment platelet reactivity” as measured with different platelet function tests. *Thromb Haemost* 2009;102:719–27.
- [4] Maxson JE, Gotlib J, Pollyea DA, Fleischman AG, Agarwal A, Eide CA, et al. Oncogenic *CSF3R* Mutations in Chronic Neutrophilic Leukemia and Atypical CML. *N Engl J Med* 2013;368:1781–90.
- [5] Piazza R, Valletta S, Winkelmann N, Redaelli S, Spinelli R, Pirola A, et al. Recurrent SETBP1 mutations in atypical chronic myeloid leukemia. *Nat Genet* 2013;45:18–24.
- [6] Maxson JE, Tyner JW. Genomics of chronic neutrophilic leukemia. *Blood* 2017;129:715–22.
- [7] Danlos F-X, Papo M, Micol J-B. L'hématopoïèse clonale : un concept émergent à la croisée des spécialités. *La Revue de Médecine Interne* 2019;40:684–92.
- [8] Gotlib J, Maxson JE, George TI, Tyner JW. The new genetics of chronic neutrophilic leukemia and atypical CML: implications for diagnosis and treatment. *Blood* 2013;122:1707–11.
- [9] You W, Weisbrot IM. Chronic neutrophilic leukemia. Report of two cases and review of the literature. *Am J Clin Pathol* 1979;72:233–42.

- [10] Bohm J. Chronic neutrophilic leukaemia: 14 new cases of an uncommon myeloproliferative disease. *Journal of Clinical Pathology* 2002;55:862–4.
- [11] Elliott MA. Chronic neutrophilic leukemia and chronic myelomonocytic leukemia: WHO defined. *Best Practice & Research Clinical Haematology* 2006;19:571–93.
- [12] Shigekiyo T, Miyagi J, Chohraku M, Kawauchi K, Sekimoto E, Shirakami A, et al. Bleeding tendency in chronic neutrophilic leukemia. *Int J Hematol* 2008;88:240–2.
- [13] Hossfeld DK, Lokhorst HW, Garbrecht M. Neutrophilic leukemia accompanied by hemorrhagic diathesis: Report of two cases. *Blut* 1987;54:109–13.
- [14] Mitsumori T, Komatsu N, Kirito K. A *CSF3R* T618I Mutation in a Patient with Chronic Neutrophilic Leukemia and Severe Bleeding Complications. *Intern Med* 2016;55:405–7.
- [15] Lorente JA, Peña JM, Ferro T, Garcia-Alegria J, Gonzalez JJ, Barbado J, et al. A case of chronic neutrophilic leukemia with original chromosomal abnormalities. *European Journal of Haematology* 2009;41:285–8.
- [16] Nurden AT. Acquired Glanzmann thrombasthenia: From antibodies to anti-platelet drugs. *Blood Reviews* 2019;36:10–22.
- [17] Zittoun R, Réa D, Ngoc LH, Ramond S. Chronic neutrophilic leukemia. A study of four cases. *Ann Hematol* 1994;68:55–60.
- [18] Si-Tahar M, Pidard D, Balloy V, Moniatte M, Kieffer N, Van Dorsselaer A, et al. Human neutrophil elastase proteolytically activates the platelet integrin α IIb β 3 through cleavage of the carboxyl terminus of the α IIb subunit heavy chain. Involvement in the potentiation of platelet aggregation. *J Biol Chem* 1997;272:11636–47.
- [19] Renesto P, Si-Tahar M, Moniatte M, Balloy V, Van Dorsselaer A, Pidard D, et al. Specific inhibition of thrombin-induced cell activation by the neutrophil proteinases elastase, cathepsin G, and proteinase 3: evidence for distinct cleavage sites within the aminoterminal domain of the thrombin receptor. *Blood* 1997;89:1944–53.
- [20] Oudijk EJ, Nieuwenhuis HK, Bos R, Fijnheer R. Elastase mediated fibrinolysis in acute promyelocytic leukemia. *Thromb Haemost* 2000;83:906–8.
- [21] Bagoly Z, Fazakas F, Komáromi I, Haramura G, Tóth E, Muszbek L. Cleavage of factor XIII by human neutrophil elastase results in a novel active truncated form of factor XIII A subunit. *Thromb Haemost* 2008;99:668–74.
- [22] Noguchi T, Ikeda K, Yamamoto K, Ashiba A, Yoshida I, Munemasa M, et al. Severe Bleeding Tendency Caused by Leukemic Infiltration and Destruction of Vascular Walls in Chronic Neutrophilic Leukemia. *Int J Hematol* 2001;74:437–41.
- [23] Fleischman AG, Maxson JE, Luty SB, Agarwal A, Royer LR, Abel ML, et al. The *CSF3R* T618I mutation causes a lethal neutrophilic neoplasia in mice that is responsive to therapeutic JAK inhibition. *Blood* 2013;122:3628–31.
- [24] MHEMO - Filière de santé maladies hémorragiques rares. MHEMO n.d. <https://mhemofr/> (accessed February 3, 2020).
- [25] Yasui H, Adachi Y, Ishii Y, Kato Y, Imai K. Mucormycosis as an etiology of cerebral hemorrhage in patients with chronic neutrophilic leukemia. *Am J Med* 2003;115:674–6.

- [26] Kako S, Kanda Y, Sato T, Goyama S, Noda N, Shoda E, et al. Early relapse of JAK2 V617F-positive chronic neutrophilic leukemia with central nervous system infiltration after unrelated bone marrow transplantation. *Am J Hematol* 2007;82:386–90.
- [27] Elbahrawy A, Hamdy M, Morsy MH, Ragab R. Chronic neutrophilic leukaemia: an Egyptian case. *BMJ Case Rep* 2009;2009.
- [28] Silva PR, Ferreira C, Bizarro S, Cerveira N, Torres L, Moreira I, et al. Diagnosis, complications and management of chronic neutrophilic leukaemia: A case report. *Oncology Letters* 2015;9:2657–60.

	12/07/2017	21/11/2017	07/12/2017	19/12/2017	Valeurs normales
HEMOGRAMME					
GB (G/L)	99,9	118,2	128,3	143,0	4-10
PNN (G/L)	87,9	101,1	95,3	123,0	1,5-7
GR (T/L)	3,6	2,0	2,4	2,6	4,2-5,5
Hb (g/dL)	10,5	6,4	7,5	8	13-16,5
Hte (%)	31,8	19,4	22,5	24,2	36,2-49
VGM (fL)	88,7	96,5	95,3	93,8	79-97,7
CCMH (g/dL)	33	33	33,3	33,1	32,7-36,5
Plaquettes (G/L)	150	160	107	101	150-400
Réticulocytes (G/L)	77	34			20-120

	HEMOSTASE PRIMAIRE				
TOP coll/épi (sec)	286	>229	>250		84-160
TOP coll/ADP (sec)	140	>295	>300		68-121
VWF:Rco (%)		155	132		80-120
VWF:Ag (%)	193	214	225		80-120
Propeptide VWF		130			55-148
Ratio Propeptide/VWF:Ag		0,6			< 2,8

	COAGULATION-FIBRINOLYSE				
TP (%)	86	78	86	84	> 80
Facteur II (%)		94	98		80-120
Facteur V (%)		107			80-120
Facteur VII (%)		147			80-120
Facteur X (%)		97			80-120
TCA ratio	1,2	1,3			0,8-1,2
TCK ratio		1	1	1	0,8-1,2
Facteur VIII (%)		111	117		80-120
Facteur IX (%)		107	125		80-120
Facteur XI (%)		99	105		80-120
Facteur XII (%)		84	87		80-120
Fibrinogène (g/L)	2,0	1,2		1,1	2-4
Fibrinogène Ag (g/L)		1,1		1,3	2-4
Facteur XIII (%)		39		35	55-170
Anticorps neutralisants anti facteur XIII				Absence	Absence
D-Dimères (ng/mL)				2729	< 500
PAI-1 activité (U/mL)		0,4			1-7
Alpha 2 antiplasmine (activité) (%)		49%			60-130
THROMBINOGRAPHIE sur PPP		ETP = 1191 nmol/L.min		ETP = 1028 nmol/L.min	ETP : 957-1633 nmol/L.min

Tableau 1 - Synthèse des différents bilans d'hémostase.

GB : globules blancs ; PNN : polynucléaires neutrophiles, GR : globules rouges ; Hb : hémoglobine ; Hte : hématocrite ; VGM : volume globulaire moyen ; CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine ; TOP : temps d'occlusion plaquettaire ; VWF:Rco : activité cofacteur de la ristocétine du facteur von Willebrand ; VWF/Ag : antigène du facteur von Willebrand ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activée ; TCK : temps de céphaline kaolin ; PAI-1 : plasminogène activateur inhibiteur type 1 ; PPP : plasma pauvre en plaquettes ; ETP : potentiel endogène de thrombine

		Patient		Témoin	
Agoniste	Concentration	Amplitude maximale (%)	Profil agrégation	Amplitude maximale (%)	Profil agrégation
ADP	2,5 µmol/L	20	Réversible	84	Irréversible
	5 µmol/L	24	Réversible	86	Irréversible
	10 µmol/L	30	Réversible	88	Irréversible
TRAP	10 µmol/L	10	Réversible	86	Irréversible
Epinéphrine	5 µmol/L	7	Réversible	89	Irréversible
Acide arachidonique	1,6 mmol/L	12	Réversible	87	Irréversible
Ristocétine	0,5 mg/mL	7	Réversible	7	Irréversible
	1 mg/mL	72	Réversible	100	Irréversible
	2 mg/mL	59	Réversible	85	Irréversible
Collagène	2 µg/mL	2	Réversible	85	Irréversible
	5 µg/mL	4	Réversible	92	Irréversible

Tableau 2 – Agrégation plaquettaire en réponse aux principaux agonistes utilisés.

ADP : Adénosine diphosphate ; TRAP : Thrombin Receptor Activator Peptide

		Patient	Témoin	Valeurs normales
GMP 140 (CD62P)	Etat basal	0	583	<1000
	Après activation par TRAP	0	5543	> 10000
GpIIb (CD41)	Etat basal	29945	46471	37000-65000
	Après activation par TRAP	29874	56172	58000-112000
GpIb alpha (CD42b)	Etat basal	29113	25686	27000-49000
	Après activation par TRAP	23390	10127	9000-29000

Tableau 3 – Etude des glycoprotéines plaquettaires par cytométrie en flux (BioCytex Plasma CMF PLT Gp/Receptors, Stago)

Résultats exprimés en nombre de glycoprotéines exprimées par les plaquettes.

<p>Sang : Leucocytes sanguins ≥ 25 G/L</p> <ul style="list-style-type: none"> - Polynucléaires neutrophiles $> 80\%$ des leucocytes - Précurseurs (promyélocytes, myélocytes et métamyélocytes) $< 10\%$ - Rares myéloblastes - Monocytes < 1 G/L - Absence de dysgranulopoïèse
<p>Moelle osseuse hypercellulaire</p> <ul style="list-style-type: none"> - Augmentation en nombre et en proportion de la lignée granuleuse - Maturation granuleuse normale - Myéloblastes $< 5\%$
<p>Absence des critères diagnostiques de la leucémie myéloïde chronique, polyglobulie de Vaquez, thrombocytémie essentielle ou pré-myélofibrose</p>
<p>Pas de réarrangement des gènes PDGFRA, PDGFRB, FGFR1, PCM1-JAK2</p>
<p>Présence de la mutation CSF3RT618I ou d'autre mutation activatrice de CSF3R</p> <p>Ou en l'absence de mutation de CSF3R, persistance de la polynucléose au moins 3 mois, splénomégalie et absence de cause identifiable de polynucléose réactionnelle dont l'absence de pathologie plasmocytaire ou, si présent, démonstration de la clonalité des cellules myéloïdes en cytogénétique ou par biologie moléculaire.</p>

Tableau 4 - Critères diagnostiques de la LCN. D'après Arber *et al.*

Référence	Année	Nombre de patients	Age au diagnostic	Sexe	Symptomatologie hémorragique	GB (G/L)	PNN (G/L)	Plaquettes	Explorations de l'hémostase	Explorations plaquettaires	Suivi (mois)	Traitement	Décès	Décès par hémorragie cérébrale	Autres causes de décès
You et al [9]	1979	1	60	H	Ecchymoses spontanées	98	76	-	TP, TCA normaux	-	2	-	Oui	Non	Hémorragie après biopsie splénique
Hosfeld et al [13]	1987	2	72	F	Ecchymoses spontanées, pétéchies, hématurie, hémorragie intra-cérébrale	129	59	40	TP, TCA normaux	-	8	-	Oui	Oui	
			67	F	Hémorragies gastrointestinales, péritonéales, rénales, hématome rachidien	101	81	71	TP, TCA, FVIII, FXIII, Willebrand normaux	Absence d'agrégation à l'ADP, agrégation diminuée avec collagène	36	-	Oui	Non	Décès secondaires à des saignements diffus malgré transfusions plaquettaires
Lorente et al [15]	1988	1	77	F	Saignements gynécologiques	46	34	"Platlet count normal"	Temps de saignement, TP, TCA normaux	Aggrégation diminuée ristocétine, collagène, adrénaline, ADP	20	Busulfan	Oui	Non	Sepsis
Noguchi et al [22]	2001	1	49	F	Hémorragies cutanées et hémorragies cérébrale et pulmonaire	84	50	928	TP, TCA, fibrinogène, temps de saignement normaux	"results of platelet aggregation tests were within normal limits"	-	Cytarabine	Oui	Oui	
Bohm et al [10]	2002	6	69	H	-	49	43	84	-	-	19	Hydroxyurée	Oui	Oui	
			64	H	-	42	35	281			9		Oui	Oui	
			77	F	-	93	67	116			8		Oui	Oui	
			81	F	-	35	33	189			38		Oui	Oui	
			64	H	-	109	95	161			10		Oui	Oui	
			72	H	-	23	20	62			2		Oui	Oui	
Yasui et al [25]	2003	1	67	H	-	25	16	"normal thrombocyte count"	"normal coagulation"	-	0,6	Hydroxyurée, interféron alpha, cytarabine, etoposide, prednisolone	Oui	Oui	Mucormycose
Kako et al [26]	2007	1	46	H	-	24	21	461	-	-	2,6	Hydroxyurée puis greffe de moelle osseuse	Oui	Oui	
Shigeyo et al [12]	2008	1	83	F	Purpura des extrémités, épistaxis, hématurie	29	26	284	Temps de saignement allongé, TP abaissé, TCA, FVIII, Willebrand antigène et activité,	Aggrégation plaquettaire diminuée ADP (3µM), collagène (2µg/mL), épinéphrine (5µM) et ristocétine (1,25	44	-	Oui	Non	Pneumonie

									facteur XIII activité et alpha-2 antiplasmine normaux	mg/mL), normale avec AA (1mM). Diagnostic maladie pool vide					
Elb hra wy et al [27]	2009	1	61	H	Purpura, hématurie, hémorragie subconjonctiva le	50	44	77	TP normal	-	21	Hydrox yurée	O ui	Non	Progression de la maladie
Roc ha Silva et al [28]	2014	1	59	F	Syndrome de Sweet	51	46	173	-	-	28	Hydrox yurée	O ui	Oui	
Mits umo ri et al [14]	2016	1	77	H	Hémorragies sous cutanées massives (membres supérieurs et poitrine)	15 0	123	120	Temps de saignement, TP, TCA, fibrinogène, FVIII, FIX normaux	Diminution modérée de l'agrégation avec collagène (2µg/mL) et ADP (5µM). Agrégation normale avec épinéphrine (2µM), ristocétine (1,25 mg/mL) et ADP (1µM).	6	Hydrox yurée	O ui	Non	Défaillance multiviscérale

Tableau 5 - Caractéristiques des patients présentant des épisodes hémorragiques au cours d'une leucémie

chronique à neutrophiles rapportés dans la littérature

H : Homme, F : Femme, SB : globules blancs, PNN : polynucléaires neutrophiles ; TP : taux de prothrombine ; TCA : temps de céphaline activée arachidonique

Veillez trouver ci-joint notre article intitulé « Hémorragie intracérébrale fatale chez un patient atteint d'une leucémie chronique à polynucléaires neutrophiles : à propos d'un cas et revue de la littérature » pour considération en tant que communication brève pour la « Revue de Médecine Interne ».

Tous les auteurs ont lu, évalué de manière critique et approuvé la soumission de ce manuscrit. Aucun contributeur n'a été exclu de la liste des auteurs. Aucun des auteurs n'a déclaré de conflit d'intérêt.

Benoit de Renzis et Laurence Sanhes ont participé aux investigations cliniques et biologiques ayant conduit au diagnostic et ont pris en charge le patient pour le traitement de la leucémie chronique à neutrophiles. Aurélien Lebreton a exploré le syndrome hémorragique du patient, et a participé à la prise en charge des évènements hémorragiques. Matthieu Fiore a participé à l'interprétation des anomalies des fonctions plaquettaires. Marc Berger et Anne-Françoise Sapin ont évalué de manière critique le manuscrit. Laurie Talon, Aurélien Lebreton et Thomas Sinègre ont analysé, interprété les données biologiques et ont rédigé le manuscrit.

Ce travail n'a pas été publié ni soumis ou accepté pour une publication dans une autre revue.