

## Hémopathies malignes



# Dépistage d'hémopathies malignes au moyen d'un hémogramme

Un cancer hématologique est diagnostiqué dans le monde toutes les 35 secondes. Le diagnostic d'hémopathie maligne peut être réalisé en présence de signes cliniques ou, très souvent, de façon fortuite à l'occasion d'un dépistage de routine avec des analyseurs hématologiques [1-3].

Les symptômes évocateurs d'une éventuelle hémopathie maligne sous-jacente sont variés et peuvent être liés aux effets du cancer sur le fonctionnement de la moelle osseuse, à une invasion des ganglions lymphatiques et de la rate, à la destruction du tissu (osseux) ou à une augmentation du métabolisme cellulaire. Bien que ces symptômes doivent être considérés en fonction du contexte clinique, ils peuvent être les premiers signes d'une hémopathie maligne.

Dans le cas d'affections asymptomatiques chroniques, il arrive de plus en plus souvent que le diagnostic d'hémopathie maligne soit initié suite à la découverte fortuite de résultats lors d'un bilan hématologique de routine. La hausse de la numération leucocytaire (GB) constatée lors d'une analyse sanguine de routine, par exemple dans le cadre d'un bilan de santé, peut indiquer la présence d'une leucémie chronique encore insoupçonnée. Une numération formule sanguine (NFS) peut révéler des anomalies significatives et nécessiter une consultation spécialisée d'urgence. Toutefois, la formule leucocytaire n'est parfois associée à aucune anomalie dans le cas de

certaines pathologies malignes. C'est par exemple le cas chez les patients atteints d'un lymphome [1].

La NFS est l'analyse de laboratoire la plus souvent prescrite, tant dans le cadre hospitalier qu'ambulatoire. Les analyseurs hématologiques automatisés sont utilisés pour les analyses quantitatives à haut débit. Ils sont aussi largement utilisés pour la détection sensible d'échantillons pathologiques au moyen de différentes alarmes indiquant qu'un frottis sanguin est nécessaire (exploration microscopique).

La dernière génération d'analyseurs XN-Series de Sysmex permet de détecter des cellules pathologiques avec une sensibilité élevée dans un prélèvement sanguin. Cependant, limiter autant que possible le nombre d'explorations supplémentaires non nécessaires est aussi important, pour une optimisation du flux de travail et des coûts engendrés dans un laboratoire. L'analyseur hématologique idéal doit donc détecter les cellules néoplasiques avec des bonnes sensibilité et spécificité.

Vous allez découvrir comment une NFS obtenue avec des analyseurs XN-Series peut révéler des anomalies significatives et améliorer la découverte fortuite d'hémopathies malignes ou la détection précoce de rechute d'un cancer sous traitement.

## Une détection sensible des érythroblastes permet d'identifier précocement certaines pathologies malignes

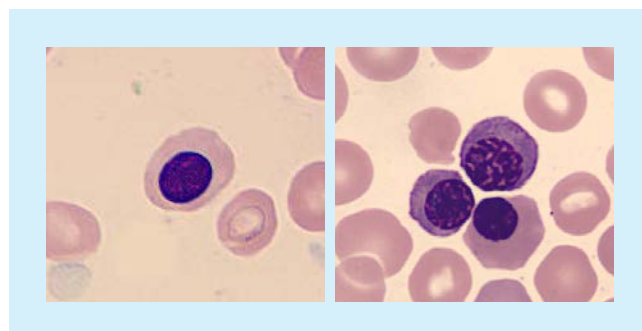
Les érythroblastes (NRBC) sont des précurseurs immatures des globules rouges qui ne sont pas présents dans la circulation sanguine des sujets sains adultes. La numération de ces cellules est déjà possible depuis plusieurs années avec des analyseurs hématologiques. Toutefois, c'est le lancement XN-Series qui a permis de quantifier les NRBC dans une pratique quotidienne de façon précise à chaque analyse.

Les NRBC sont associés à de nombreuses pathologies hématologiques, dont des hémopathies malignes. Leur détection doit donc conduire rapidement à l'analyse d'un frottis sanguin (voir Figure 1) [3, 4]. L'une des raisons qui explique la présence de NRBC dans le sang périphérique est une lésion ou un stress subi par la moelle osseuse, ce qui est souvent le cas dans les hémopathies malignes. Le tableau 1 est une synthèse des publications pertinentes au sujet des NRBC.

Par exemple, selon une étude portant sur 478 patients atteints d'hémopathies malignes, la plus haute fréquence de présence des NRBC au moment du diagnostic a été observée chez les patients présentant une leucémie myéloïde chronique (100 %), une leucémie aiguë (62 %) et un syndrome myélodysplasique (45 %) [5]. On retrouve aussi des NRBC dans le sang périphérique lorsque des métastases ont envahi la moelle osseuse par exemple, ou en cas d'hématopoïèse extramédullaire. La détection d'une élévation des NRBC chez des enfants peut révéler une pathologie maligne (8 %), outre l'hypoxie qui était l'un des troubles sous-jacents les plus probables (49 %) [6]. Une évaluation globale des performances de cinq analyseurs en termes de numération des NRBC a désigné

XN-Series de Sysmex comme la plus précise, grâce à une limite de quantification (LoQ) très basse de  $0,029 \times 10^9/l$  [7]. Une étude menée par Bruegel M et al. a également démontré que la meilleure numération des NRBC était obtenue avec XN-Series [8]. Grâce à ces excellentes performances, même à de faibles concentrations de NRBC, une étude de cas réalisée avec un analyseur XN-Series a révélé la présence de NRBC dans le sang périphérique d'un patient plus d'un an avant que le diagnostic de myélofibrose primitive ne soit réalisé. Ceci traduit bien la valeur ajoutée de l'analyse en routine des NRBC dans des échantillons sanguins lors du dépistage de nombreuses hémopathies malignes à un stade clinique précoce [2].

La numération des NRBC fait partie de la numération cellulaire, même si aucune formule leucocytaire n'a été demandée. Toutefois, la prescrire fournit aux cliniciens des informations quantitatives sur les différentes sous-populations leucocytaires, et des informations qualitatives sur la présence d'éventuelles cellules pathologiques circulantes dans le sang périphérique du patient.



**Fig. 1** Sélection aléatoire d'érythroblastes sur frottis sanguins. La découverte fortuite de NRBC isolés peut être le signe précoce de diverses pathologies malignes, parmi d'autres affections.

**Tableau 1** Synthèse des publications relatives aux NRBC au regard de la performance de sensibilité et de la pertinence clinique pour les hémopathies malignes.

Pertinence clinique des NRBC dans les hémopathies malignes	Performance XN-Series en termes de numération des NRBC
<p><b>Buoro S et al. (2016)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Une étude de cas qui montre d'excellentes performances dans des échantillons présentant de très faibles concentrations de NRBC et qui souligne l'intérêt de l'analyse en routine des NRBC dans les échantillons sanguins à un stade précoce d'une myélofibrose primitive [2].</li> </ul>	<p><b>Da Rin G et al. (2017)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>XN-Series présente la meilleure précision parmi cinq analyseurs d'hématologie avec une limite de quantification (LoQ) très basse de <math>0,029 \times 10^9/L</math> [7].</li> </ul>
<p><b>Danise P et al. (2011)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>La fréquence de présence des NRBC au moment du diagnostic était la plus élevée chez les patients atteints de leucémie myéloïde chronique (100%), de leucémie aiguë (62%) et de syndromes myélodysplasiques (45%).</li> </ul>	<p><b>Bruegel M et al. (2015)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Meilleure numération des NRBC sur XN-Series [8].</li> </ul>
<p><b>Sills RH et al. (1983)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>L'augmentation du taux de NRBC a révélé que, outre les troubles sous-jacents liés à l'hypoxie (49%), les tumeurs malignes (8%) étaient une cause importante d'érythroblastose [6].</li> </ul>	

## Détection sensible des précurseurs immatures pour l'identification d'échantillons pathologiques

La présence de granulocytes immatures (IG) ou myélémie dans le sang périphérique est assez courante en cas d'infections, d'inflammations, d'hémopathies malignes ou d'autres contextes qui stimulent la moelle osseuse. Les précurseurs immatures présents dans la circulation indiquent souvent des pathologies malignes telles que la leucémie myéloïde ou lymphoïde aiguë, mais aussi les syndromes myélodysplasiques ou myéloprolifératifs. Grâce à une technologie de mesure unique associant des réactifs et des algorithmes propres à Sysmex, nos analyseurs hématologiques peuvent détecter des cellules pathologiques atypiques et des populations leucocytaires anormales, notamment les granulocytes immatures, les blastes et les lymphocytes anormaux.

Le tableau 2 présente une synthèse des publications pertinentes relatives à la détection et à l'identification des leucocytes immatures.

**Tableau 2** Publications portant sur la détection des leucocytes immatures

### Détection et identification des leucocytes immatures

#### Blomme S *et al.* (2020)

- Une excellente sensibilité (99%) dans la détection des cellules pathologiques grâce à l'analyse du canal WPC qui a permis de réduire de 12% le taux de révision de frottis sanguins [9].

#### Schuff-Werner P *et al.* (2016)

- Très bonnes performances de XN-Series dans la détection des leucocytoses d'origine néoplasique et réactionnelle [10].

#### Bruegel M *et al.* (2015)

- XN-Series a démontré une sensibilité supérieure pour la détection de blastes, de lymphocytes anormaux et d'IG dans une comparaison inter-instruments et a surpassé les autres analyseurs en matière d'alarmes, en particulier le signalement des blastes qui s'est avéré avoir une sensibilité significativement plus importante [8].

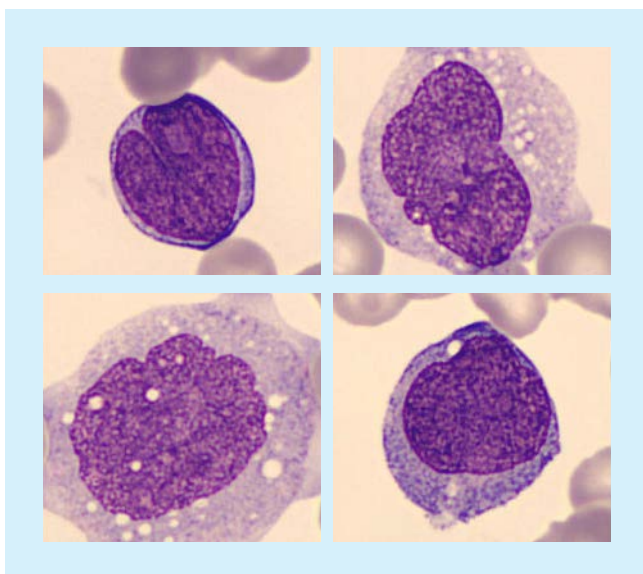
Blomme S *et al.* ont évalué les performances diagnostiques de l'analyseur XN-Series, de même que son impact sur le flux de travail du laboratoire, en utilisant 630 échantillons sanguins anormaux de patients présélectionnés. L'étude a révélé une excellente sensibilité (99%), montrant de très bonnes performances de dépistage mais une faible spécificité (29%). Cela signifie que l'analyseur XN-Series est capable de signaler la présence de populations de cellules anormales grâce à des alarmes (Blastes/ Lymphocytes anormaux ?) et d'orienter les cytologistes lors de l'observation microscopique à les classer en catégories bien distinctes [9].

Dans le cadre d'une vaste comparaison des alarmes pathologiques affichées par divers instruments à partir de 349 échantillons prélevés aléatoirement sur une analyse de routine, une étude de Bruegel M *et al.* a montré une sensibilité supérieure de XN-Series pour détecter les blastes, les lymphocytes et les IG anormaux. [8]. XN-Series a notablement surpassé les autres analyseurs en termes d'alarmes pathologiques, tandis que la spécificité s'est révélée comparable entre analyseurs. Il n'y a donc pas eu d'augmentation du nombre d'échantillons faux positifs menant à une charge supplémentaire d'examen de frottis pour le laboratoire.

Outre la numération formule sanguine, l'un des rôles essentiels des analyseurs hématologiques utilisés dans la pratique clinique est de détecter avec sensibilité les échantillons susceptibles de présenter des cellules pathologiques. La sensibilité de XN-Series s'est avérée nettement supérieure à celle des autres analyseurs en termes de signalement des blastes, l'une des alarmes les plus importantes au plan clinique [8]. Une autre étude a démontré les très bonnes performances de XN-Series pour détecter une leucocytose d'origine néoplasique ou réactionnelle [10].

## Détection rapide de cas de leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) potentiellement non diagnostiqués

Il est important de comprendre si la monocytose est provoquée par une pathologie réactionnelle sous-jacente ou une hémopathie maligne (voir Figure 2). De manière générale, les critères de laboratoire pour effectuer un frottis sanguin de monocytose et les critères diagnostiques recommandés par l'OMS sont différents, et certains cas de LMMC peuvent donc ne pas être détectés. En 2018, Schillinger F *et al.* ont élaboré et validé un « score de mono-dysplasie » reposant sur la numération des monocytes et les paramètres structurels donnés par XN-Series, et ont démontré la fiabilité de cet outil pour détecter précocement les cas de LMMC parmi tous les cas de monocytoses [11]. Le score a été testé sur une cohorte de validation de 1809 échantillons comprenant 26 cas de LMMC. Sa sensibilité était de 92,3% et sa spécificité de 93,6%. L'utilisation de ce nouvel outil permet une identification fiable de la LMMC à tout moment, indépendamment de l'expérience du personnel de laboratoire, et permet donc une orientation diagnostique plus rapide de la pathologie.



**Fig. 2** Sélection aléatoire de monocytes réactionnels et de monoblastes. L'examen du frottis sanguin constitue la première étape pour identifier les caractéristiques cytologiques de la LMMC qui peuvent être discrètes : anomalies dysplasiques, granulocytes immatures, promonocytes et/ou quelques blastes. Une telle analyse nécessite un personnel de laboratoire expérimenté et peut présenter une mauvaise reproductibilité entre opérateurs. Dans la monocytose réactionnelle, il n'est pas nécessaire de réaliser un examen de la lame si aucune suspicion n'est relevée après l'analyse initiale de l'analyseur hématologique [11].

## Aide diagnostique pour identifier les patients à haut risque de syndromes myéloprolifératifs

Il est souhaitable de diagnostiquer rapidement une thrombocythémie essentielle (ET) et une polyglobulie de Vaquez (PV) afin d'instaurer un suivi et/ou un traitement approprié pour prévenir les thromboses. Plusieurs études ont démontré une corrélation avec le paramètre « fraction des plaquettes immatures » (IPF) qui contribue à identifier une cohorte de patients à haut risque et permet de les orienter vers une analyse hématologique [12–14]. Ces résultats ont révélé que la mutation JAK2 V617F est liée à la quantité d'IPF mesurée chez les patients atteints de telles syndromes myéloprolifératifs. Les plaquettes immatures ont un potentiel hémostatique supérieur à celui des plaquettes matures et pourraient même contribuer au phénotype prothrombotique chez ces patients. Il est donc utile de déterminer le paramètre IPF pour prévenir les accidents thrombotiques indésirables.

## Détection précoce du myélome multiple (MM) grâce à la mesure de la vitesse de sédimentation des érythrocytes (VS)

Il est actuellement recommandé de réaliser une NFS combinée à une VS en cas de suspicion de myélome multiple. La VS a par ailleurs été proposée comme un marqueur pronostique du myélome dont des valeurs plus élevées traduisent un stade de malignité plus avancé [20].

La VS est l'une des analyses sanguines les plus traditionnelles et les plus souvent demandées. Ce test n'a pas fondamentalement changé dans la façon dont il est réalisé depuis que Westergren l'a décrit pour la première fois en 1921. En 2011, l'International Council for Standardization in Hematology (ICSH) et le Clinical and Laboratory Standards Institute (CLSI) ont recommandé d'adopter la méthode de Westergren comme méthode de référence pour mesurer la VS.

L'Interrliner XN intégré à la ligne d'automatisation hématologique de Sysmex peut effectuer des mesures de la VS selon la méthode de Westergren et une NFS de routine à partir du même tube EDTA, au cours d'un seul cycle d'analyse. Des protéines M sont retrouvées dans des pathologies telles que le MM ou la maladie de Waldenström et elles favorisent la formation de rouleaux. Rajmakers MTM *et al.* ont étudié l'effet de diverses classes de protéines M sur la VS mesurée selon Westergren et d'autres méthodes. Ils ont constaté des écarts importants dans la valeur de la VS, surtout au-delà de 40 mm/h. Ils en ont conclu que les méthodes autres que celle de Westergren ne constituaient pas de bons indicateurs pour la détection de patients présentant des taux de protéine M comme dans le cas du MM [21].

## Conclusion

Les analyseurs hématologiques offrent bien plus que de simples numérations cellulaires classiques et sont des outils précieux pour identifier précocement des états pathologiques.

### Les analyseurs XN-Series de Sysmex permettent de :

- Détecter les hémopathies malignes grâce à la sensibilité de détection de diverses cellules pathologiques.
- Indiquer si la moelle osseuse est endommagée ou a subi un stress grâce à la détection très sensible des NRBC, réalisée à chaque NFS.
- Reconnaître de façon sensible les précurseurs immatures considérés comme les plus évocateurs, à chaque NFS.
- Obtenir un nouveau score pour la détection rapide de cas de leucémie myélomonocytaire chronique (LMMC) potentiellement non diagnostiqués.
- Identifier les patients à haut risque de syndromes myéloprolifératifs à l'aide de l'IPF et instaurer rapidement un traitement préventif.
- Détecter de façon précoce le myélome multiple grâce à la mesure de la vitesse de sédimentation (VS) des érythrocytes par la méthode de Westergren sur un Interrliner XN.

## Références

- [1] **Francis M (2009):** GP guide to the management of haematological malignancies. *Prescriber* 20(18): 21–7.
- [2] **Buoro S et al. (2016):** Which clinical significance has automatic detection of very low levels of nucleated red blood cells in the peripheral blood? *Ann Transl Med. Jun*; 4(11): 230–4.
- [3] **May JE et al. (2019):** Three Neglected Numbers in the CBC: The RDW, MPV, and NRBC Count. *Cleve Clin J Med. Mar*; 86(3): 167–72.
- [4] **Constantino BT et al. (2000):** Nucleated RBCs – Significance in the Peripheral Blood Film. *Laboratory Medicine*; 31(4): 223–9.
- [5] **Danise P et al. (2011):** Evaluation of Nucleated Red Blood Cells in the Peripheral Blood of Hematological Diseases. *Clin Chem Lab Med. Oct* 25; 50(2): 357–60.
- [6] **Sills RH et al. (1983):** The significance of nucleated red blood cells in the peripheral blood of children. *Am J Pediatr Hematol Oncol. 5*(2): 173–7.
- [7] **Da Rin G et al. (2017):** Performance evaluation of the automated nucleated red blood cell count of five commercial hematological analyzers. *Int J Lab Hematol. 39*(6): 663–70.
- [8] **Bruegel M et al. (2015):** Comparison of five automated hematology analyzers in a university hospital setting: Abbott Cell-Dyn Sapphire, Beckman Coulter DxH 800, Siemens Advia 2120i, Sysmex XE-5000, and Sysmex XN-2000. *Clin Chem Lab Med. 53*(7): 1057–71.
- [9] **Blomme S et al. (2020):** The integration of Sysmex XN-9100' WPC channel reflex testing in the detection of reactive versus malignant blood samples. *Int J Lab Hematol. Online ahead of print.*
- [10] **Schuff-Werner P et al. (2016):** Performance of the XN-2000 WPC channel-flagging to differentiate reactive and neoplastic leukocytosis. *Clin Chem Lab Med. 54*(9): 1503–10.
- [11] **Schillinger F et al. (2018):** A new approach for diagnosing chronic myelomonocytic leukemia using structural parameters of Sysmex XN analyzers in routine laboratory practice. *Scand J Clin Lab Invest. 78*(3): 159–64.
- [12] **Panova-Noeva M et al. (2011):** JAK2V617F mutation and hydroxyurea treatment as determinants of immature platelet parameters in essential thrombocythemia and polycythemia vera patients. *Blood*; 118(9): 2599–601.
- [13] **Strati P et al. (2017):** Novel hematological parameters for the evaluation of patients with myeloproliferative neoplasms: the immature platelet and reticulocyte fractions. *Ann Hematol. 96*(5): 733–8.
- [14] **Johnson S et al. (2019):** A CBC algorithm combined with immature platelet fraction is able to identify JAK2 V617F mutation-positive polycythaemia vera patients. *Int J Lab Hematol. 41*(2): 271–6.
- [15] **Friese CR et al. (2009):** Diagnostic delay and complications for older adults with multiple myeloma. *Leuk Lymphoma. 50*(3): 392–400.
- [16] **Elghazaly A et al. (2020):** Impact of delayed diagnosis of multiple myeloma. *J Appl Hematol. 11*(3): 149–52.
- [17] **Howell DA et al. (2013):** Time-to-diagnosis and symptoms of myeloma, lymphomas and leukaemias: a report from the Haematological Malignancy Research Network. *BMC Hematol. 13*:9.
- [18] **Kariyawan CC et al. (2007):** Multiple myeloma: causes and consequences of delay in diagnosis. *QJM. 100*(10): 635–40.
- [19] **Atkin C et al. (2020):** Diagnostic pathways in multiple myeloma and their relationship to end organ damage: an analysis from the Tackling Early Morbidity and Mortality in Myeloma (TEAMM) trial. *Br J Haematol. Online ahead of print.*
- [20] **Alexandrakis MG et al. (2003):** The clinical and prognostic significance of erythrocyte sedimentation rate (ESR), serum interleukin-6 (IL-6) and acute phase protein levels in multiple myeloma. *Clin Lab Haematol. 25*(1): 41–6.
- [21] **Rajmakers MTM et al. (2008):** The effect of M-proteins on the erythrocyte sedimentation rate; a comparison between the StarrSed and TEST 1 analyzers. *Ned Tijdschr Klin Chem Labgeneesk. 33*: 201–3.