

Conduite à tenir devant une hyperlymphocytose

Dre Amandine Ségot

14.11.2024

Introduction

- Une situation fréquente en pratique clinique
- Lymphocytes > 4G/L
- La plupart sont réactionnelles
- La persistance pendant plus de 2-3 mois nécessite des explorations complémentaires

Préanalytique

- La viscosité sanguine n'est significative qu'au-delà de 500 000/mm³
- Fausse hyperkaliémie liée à la lymphocytose

Définitions: de la lymphocytose B monoclonale (MBL) au lymphome...

- Type LLC:
 - «Low count MBL»: clone B $<0,5 \times 10^9$ /L.
 - MBL: clone B $\geq 0,5 \times 10^9$ /L et nombre total de cellules B $<5 \times 10^9$ /L sans autres caractéristiques diagnostiques de CLL/SLL
- Non LLC:
 - MBL: TOUTE expansion monoclonale de cellules B de phénotype non-CLL/SLL sans symptômes ni caractéristiques diagnostiques d'un autre néoplasme à cellules B matures.
- Leucémie lymphoïde chronique: Présence de plus de 5G/L de lymphocytes clonaux exprimant le phénotype de LLC

Pas d'évolution



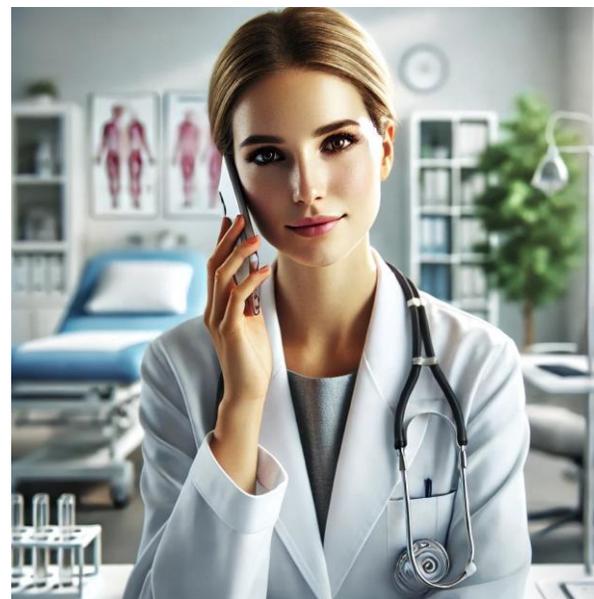
1-2%/an

WHO 2022-ICC 2022 Classifications

Une situation fréquente



Patient de
75ansLymphocytose
> 5G/L



Hématologie

Comment compléter l'anamnèse?

Comment compléter l'anamnèse?

- Symptômes B?
- Contexte infectieux?
- Médicaments?
- Maladies auto-immunes?

Une situation fréquente



Patient de
75ans
Lymphocytose
> 5G/L



Chronique?
Tabac ?
Infection en cours?
Symptômes B? Sd
tumoral?

Hématologie

Formule sanguine complète

27.09.24 13:13

Nombreuses cellules lysées, résultat sous réserve (Gumprecht?)

Lympho d'aspect mûr

Formule sanguine :	<input type="checkbox"/>	.
Leucocytes	<input type="checkbox"/> (4.0 - 10.0) G/l	65.2 ^Δ H
Erythrocytes	<input type="checkbox"/> (4.4 - 5.8) T/l	4.15 ^Δ L
Hémoglobine	<input type="checkbox"/> (133 - 177) g/l	129 ^Δ L
Hématocrite	<input type="checkbox"/> (40 - 52) %	40 ^Δ
MCV	<input type="checkbox"/> (81 - 99) fl	95 ^Δ
MCH	<input type="checkbox"/> (27 - 34) pg	31.1 ^Δ
MCHC	<input type="checkbox"/> (310 - 360) g/l	326 ^Δ
RDW	<input type="checkbox"/> (11 - 15) %	14.3 ^Δ
Plaquettes	<input type="checkbox"/> (150 - 350) G/l	125 ^Δ L
Volume plaq. moyen	<input type="checkbox"/> (8 - 13) fl	11.8 ^Δ
Indice de distrib. Plaq.	<input type="checkbox"/> (9 - 17) fl	14.5 ^Δ
Pla. immatures	<input type="checkbox"/> (1.1 - 6.1) %	
Erythrobl. (automate)	<input type="checkbox"/> /100 leuco	0.00
Diff. leucocytaire :	<input type="checkbox"/>	microsc. ^Δ
Neutrophiles	<input type="checkbox"/> (40 - 75) %	5.1 ^Δ L
- Segmentés	<input type="checkbox"/> (40 - 65) %	5.1 L
- Bâtonnets	<input type="checkbox"/> (5 - 10) %	0.0
Lymphocytes	<input type="checkbox"/> (25 - 40) %	93.8 ^Δ H
Monocytes	<input type="checkbox"/> (2 - 8) %	0.7 ^Δ L
Eosinophiles	<input type="checkbox"/> (1 - 5) %	0.4 ^Δ L
Basophiles	<input type="checkbox"/> (0 - 1) %	0.0 ^Δ
Granulocytes immatures	<input type="checkbox"/> %	
Valeurs absolues :	<input type="checkbox"/>	
Neutrophiles abs.	<input type="checkbox"/> (1.8 - 7.5) G/l	3.33 ^Δ
Lymphocytes abs.	<input type="checkbox"/> (1.5 - 4.0) G/l	61.16 ^Δ HH
Monocytes abs.	<input type="checkbox"/> (0.2 - 0.8) G/l	0.46 ^Δ
Eosinophiles abs.	<input type="checkbox"/> (0.05 - 0.3) G/l	0.26 ^Δ
Basophiles abs.	<input type="checkbox"/> (0.01 - 0.05) G/l	0.00 ^Δ
Gran. immatures abs.	<input type="checkbox"/> G/l	
Morph. leucocytaire :	<input type="checkbox"/>	

Quels examens demander?

Quels examens demander?

- «Lame pour hématologue»
- Immunophénotypage

Immunophénotype sang - selon diagnostic (motivation essentielle); Impérativement contacter le laboratoire spécialisé d'hématologie au 44212 afin de définir les modalités de prélèvement

Planification

Routine (maintenant)
 Au prochain RDV ambulatoire
 Autre date / heure

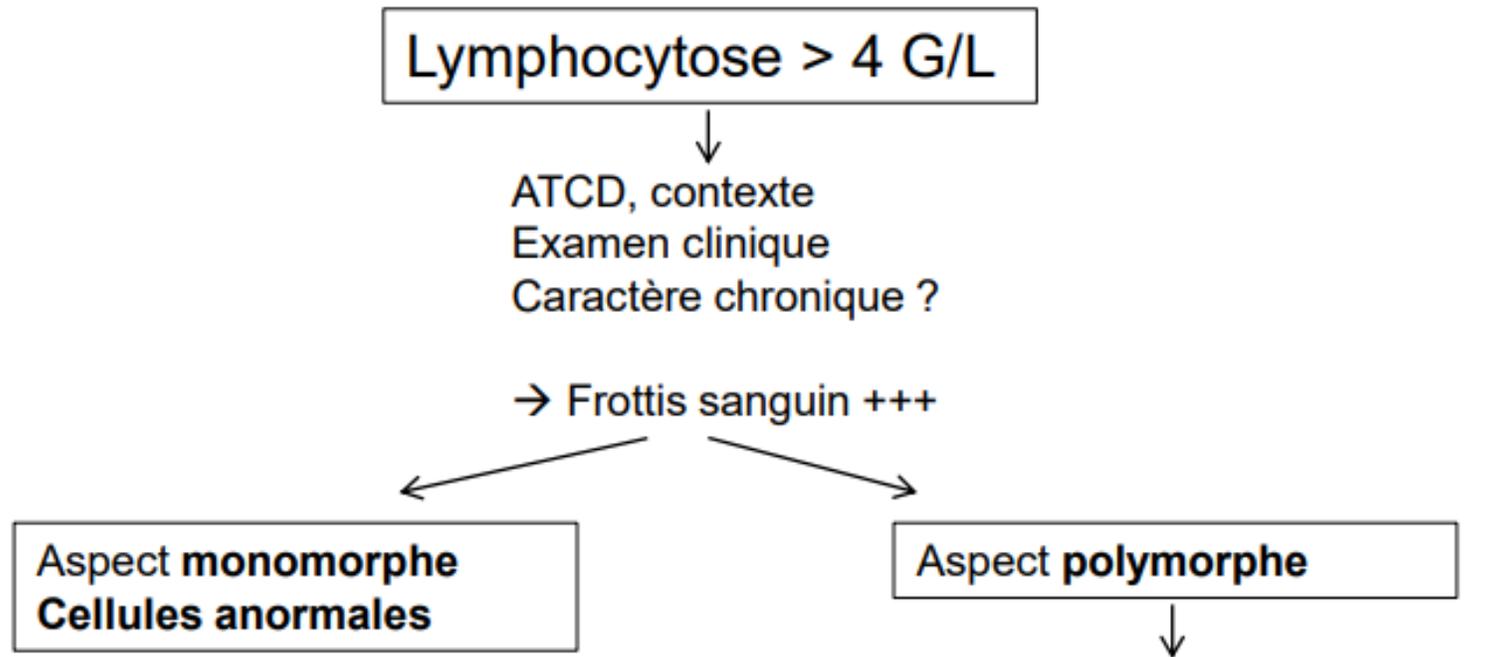
Date approximative pour RDV ambulatoire :
.. : .. : ..

Une seule fois pour 1 Fois
1xj (labo) jusqu'au .. :

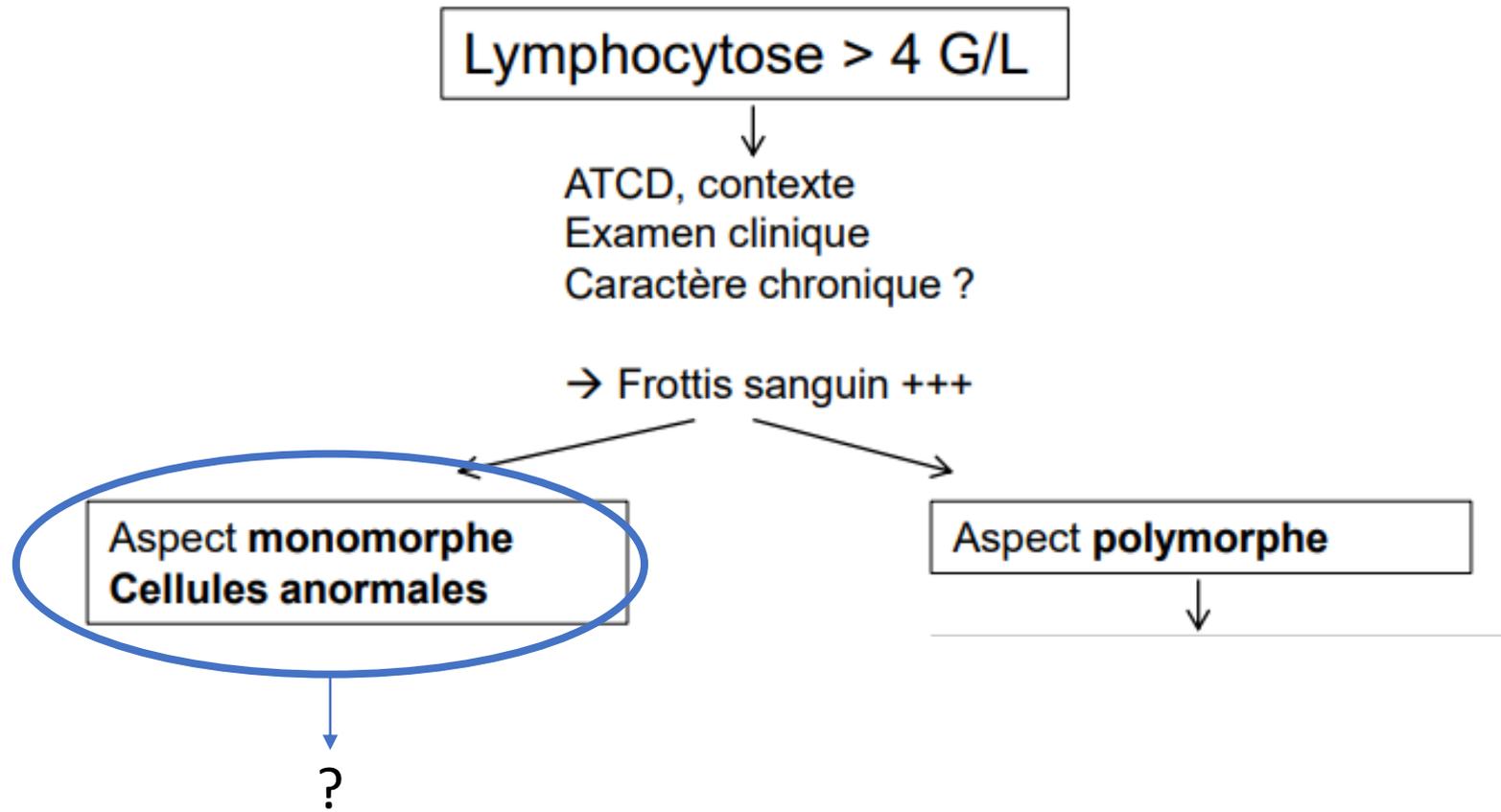
Détail de la demande

Renseignements médicaux	Hyperlymphocytose persistante LLC ¹	<input type="button" value="Rajout"/>
Motivations / Posologie		
Instructions aux soignants		<input type="checkbox"/> Utiliser un prélèvement non collecté

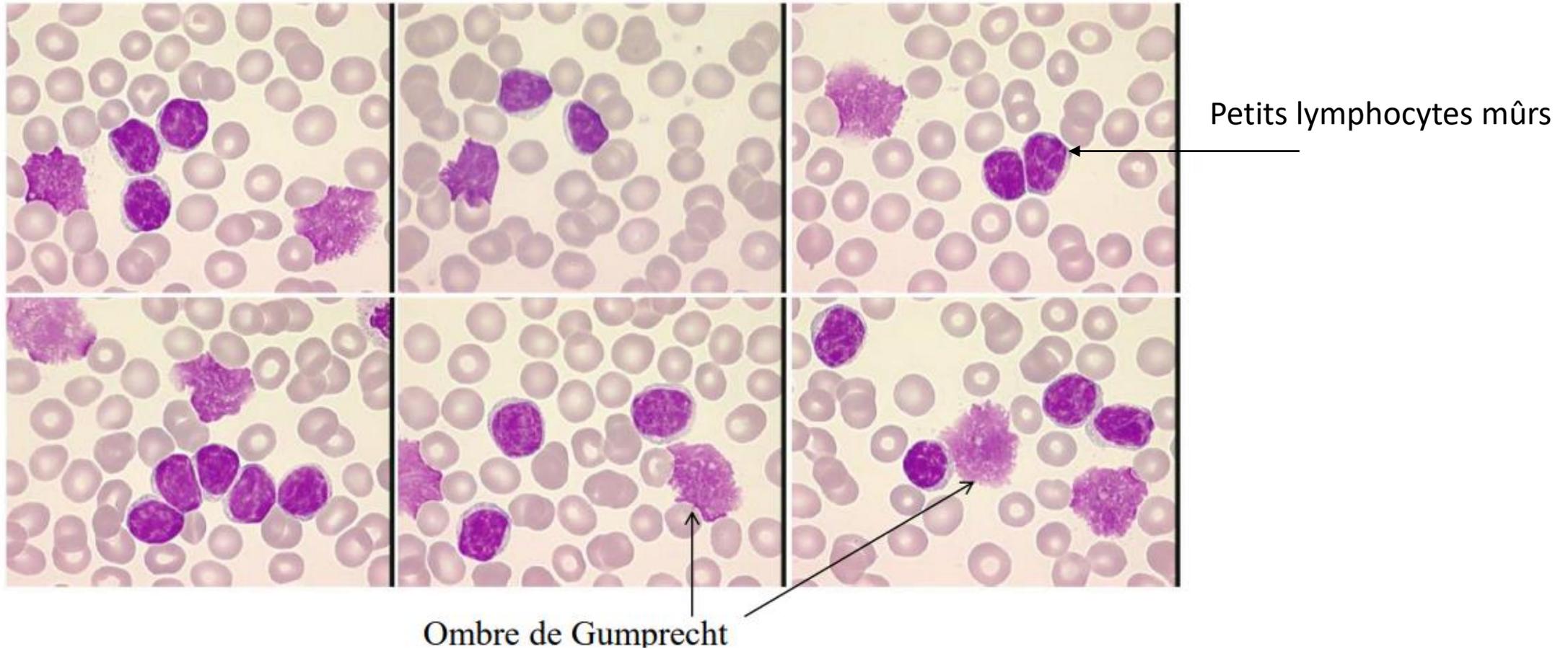
Frottis sanguin périphérique



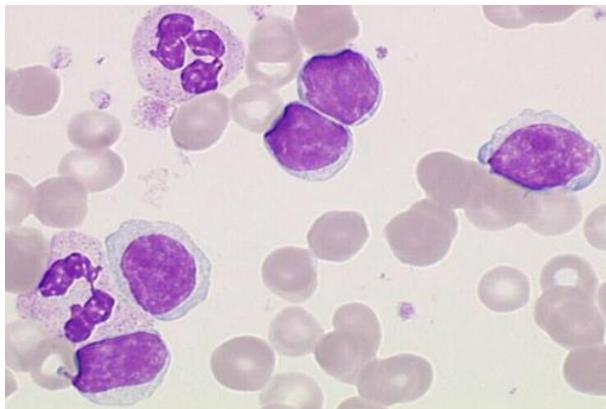
Frottis sanguin périphérique



Frottis sanguin périphérique typique de LLC

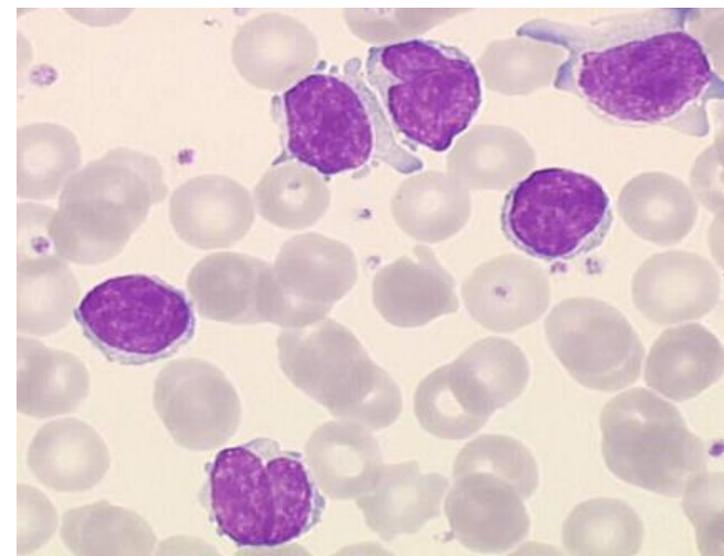
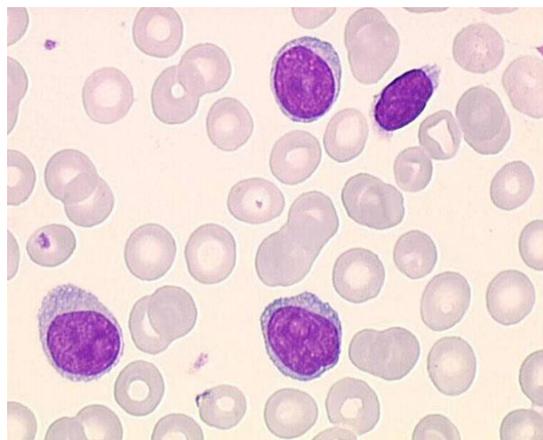


Diagnostic différentiel: LLC variant (< 20%)



lymphocytes avec cytoplasme abondant

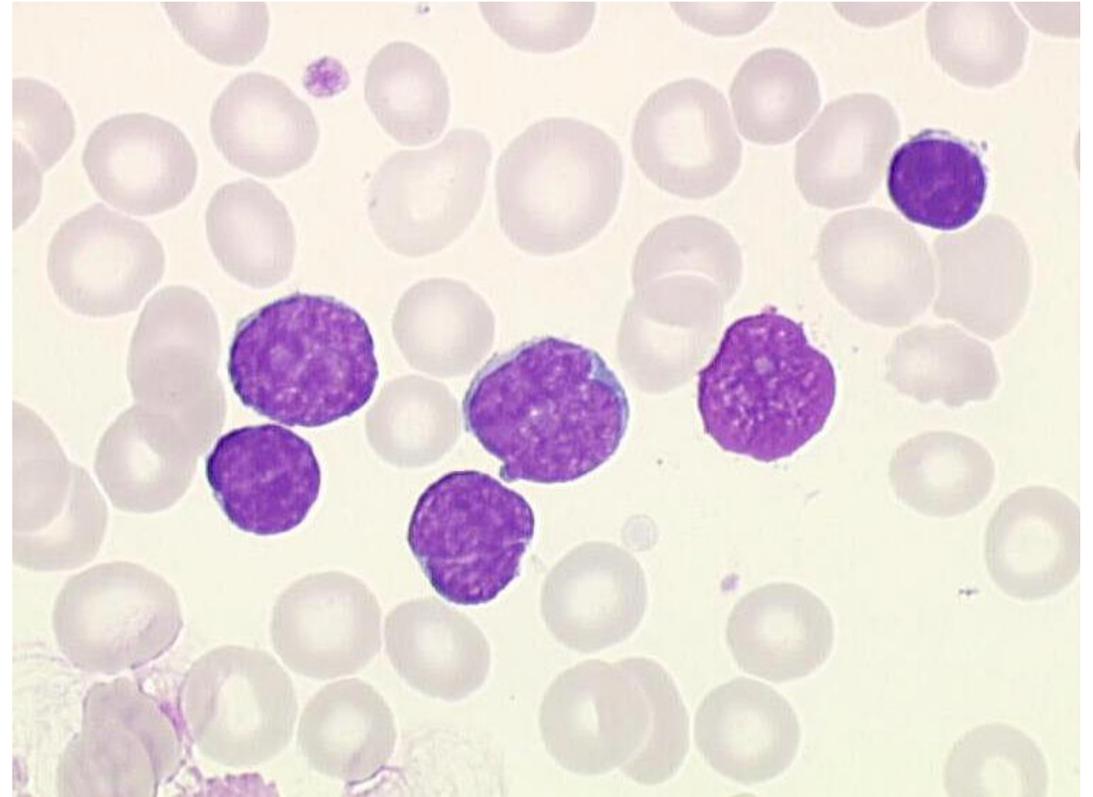
Prolymphocytes



lymphocytes à grand cytoplasme et noyau au contour irrégulier

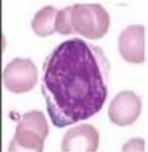
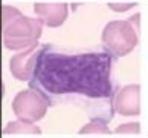
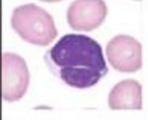
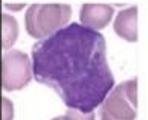
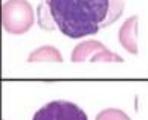
Diagnostic différentiel: autres SLP

- Lymphome à cellules du manteau
 - CD5+ mais CD23-
 - Cytologie ++
- Les autres lymphomes leucémisés sont CD5-



Diagnostic différentiel

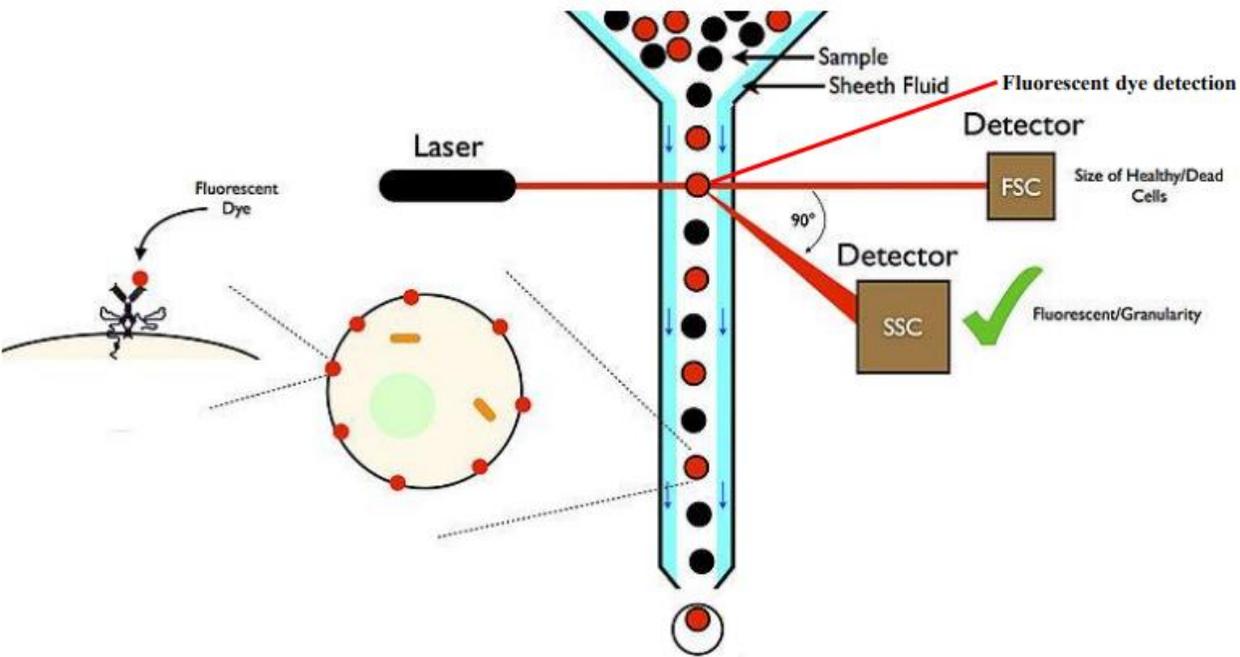
- Lymphome à cellules du manteau
 - CD5+ mais CD23-
 - Cytologie ++
- Les autres lymphomes leucémisés sont CD5-

Prolymphocyte	Régulier (parfois discrètes irrégularités)	dense	présent, proéminent	bien visible, modérément basophile	
Ly. hyperbasophile	régulier	dense	rare	abondant, basophilie souvent renforcée en périphérie	
Blastes	variable	déliée à fine	fréquent	abondance et basophilie variable, parfois corps d'Auer	
Ly. incisé ou « clivé » (LNH folliculaire)	incisé	dense	absent	à peine ou peu visible, faiblement basophile	
Ly. de LNH à grandes cellules	souvent irrégulier, incisé	dense	assez fréquent	peu abondant, basophile	
Ly. villeux	régulier	dense	rare	peu abondant, basophile, limites irrégulières, « villosités » polaires	
Tricholeucocyte	régulier ou réniforme	déliée	parfois	abondant, pâle, limites irrégulières de l'ensemble du cytoplasme.	
Cellule de Sézary	cérébriforme "froissé" ou aspect en "coup d'ongle"	déliée	rare	peu à modérément abondant, faiblement basophile	
Ly. HTLV1+	irrégulier, bourgeonnant, en trèfle	dense	rare	peu à modérément abondant, modérément basophile	

LNH : lymphome non-hodgkinien

Ly. : lymphocytes

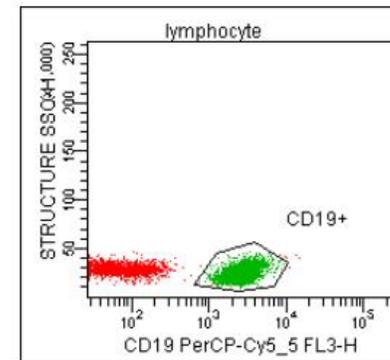
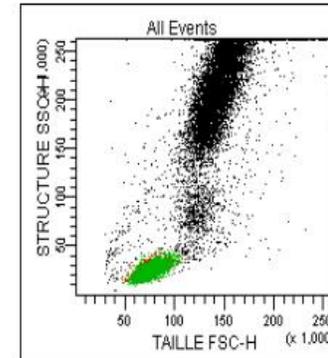
Immunophénotypage lymphocytaire



Cytométrie en flux

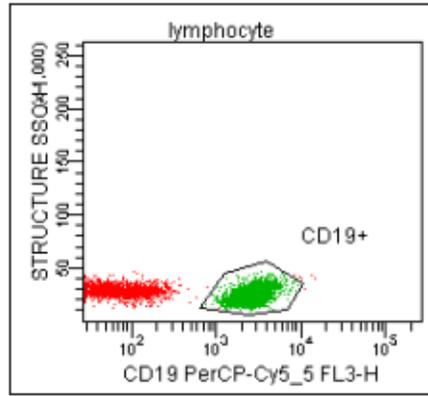
Information sur

- Taille
- Structure

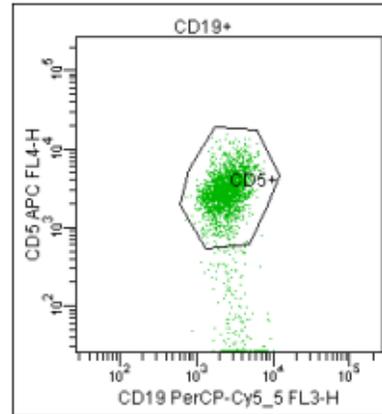


- *Fluorescence proportionnelle à l'expression de l'antigène testé*

Immunophénotypage lymphocytaire



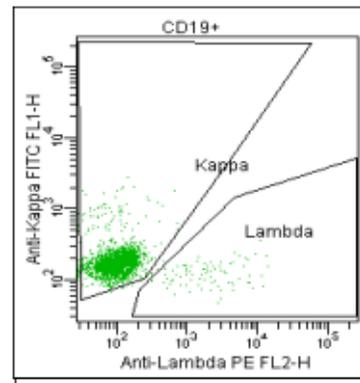
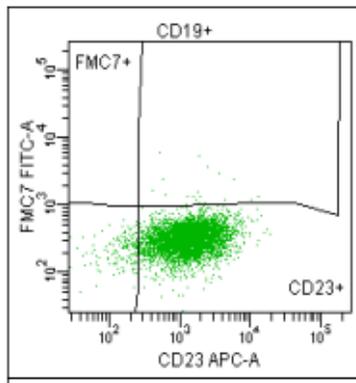
Lymphocyte B



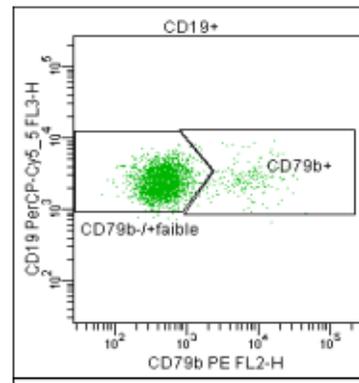
Coexpression atypique CD5



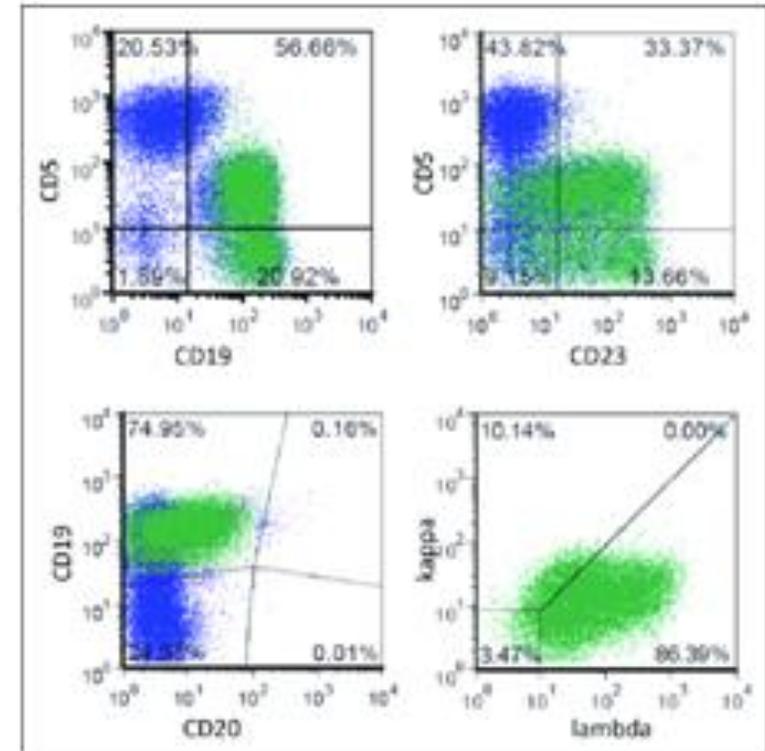
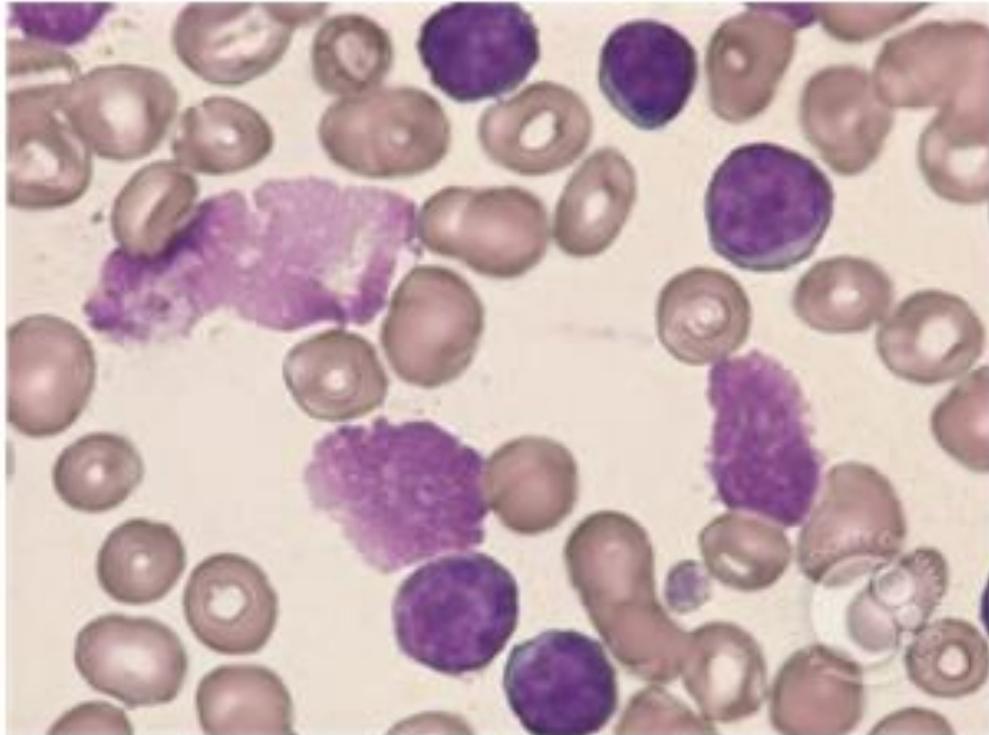
**Population B d'allure
monoclonale CD19+ CD5+,
CD23+**



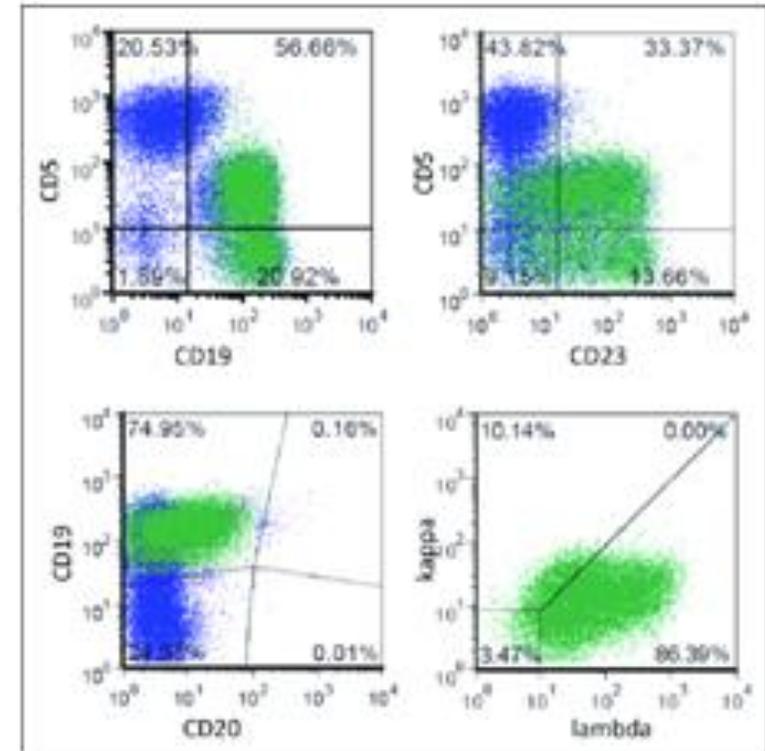
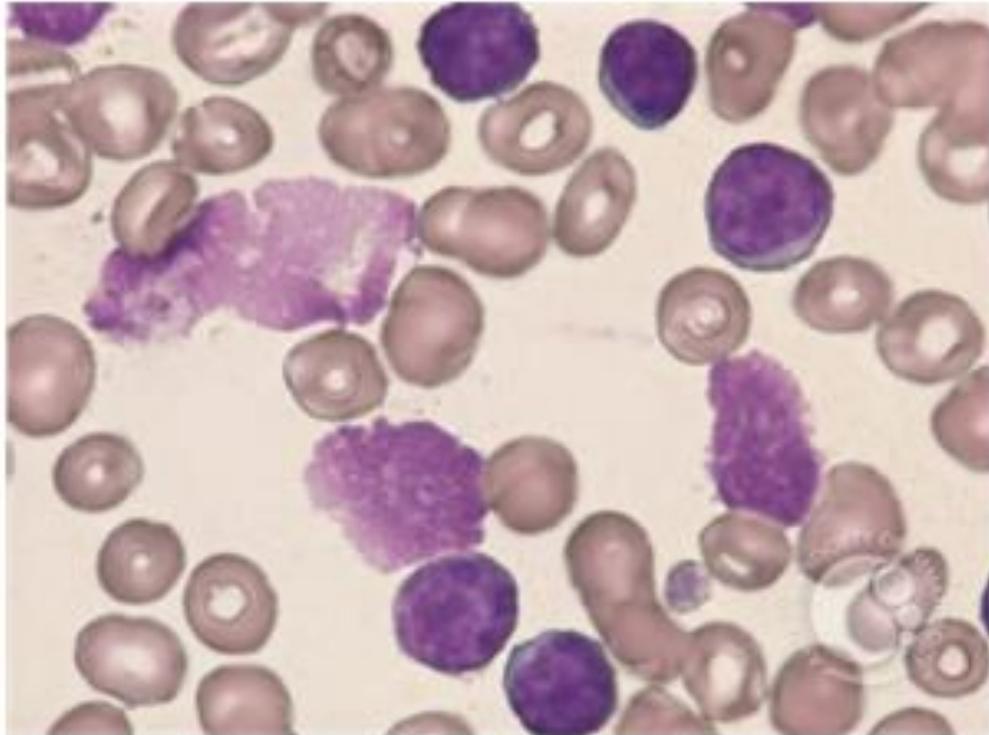
Monotypique kappa



Leucémie lymphoïde chronique: un diagnostic rapide et simple!!



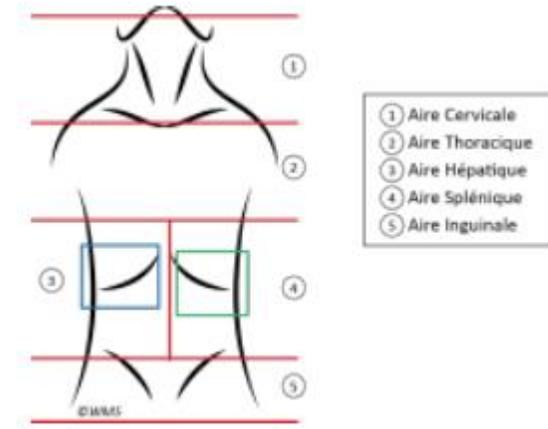
Leucémie lymphoïde chronique: un diagnostic rapide et simple!!



Le seul lymphome pour lequel la biopsie et l'imagerie ne sont pas nécessaires

LLC: une classification clinique

Stage	Binet classification		Rai classification	
	Definition	Risk group	Stage	Definition
A	<3 lymphoid areas	Low	0	Lymphocytosis only
B	>3 lymphoid areas	Intermediate	I	Lymphadenopathy
			II	Hepato- or splenomegaly
C	Hemoglobin <10 g/dL or platelets <100 × 10 ⁹ /L	High	III	Hemoglobin <11 g/dL
			IV	Platelets <100 × 10 ⁹ /L



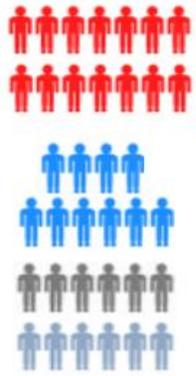
ASH SAP 2019

LLC: quel bilan initial

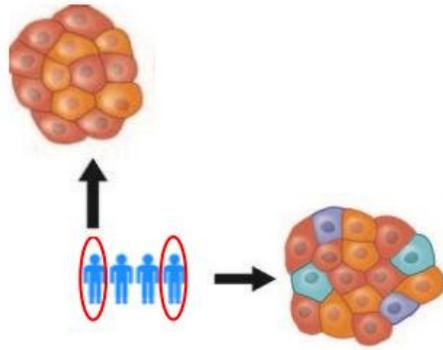
- Statut mutationnel IgHV
- Oncogénomique sur sang:
 - FISH
 - Recherche de mutation TP53

<input type="checkbox"/> LAB - Lymphome NON Hodgkinien
<input type="checkbox"/> Lymphome non Hodgkinien au diagnostic
<input type="checkbox"/> Grand status hématologique (FSC)
<input type="checkbox"/> Lame pour hématologue
<input type="checkbox"/> TP (temps de prothrombine) + INR
<input type="checkbox"/> aPTT (temps de thromboplastine partielle act.)
<input type="checkbox"/> Temps de thrombine (TT)
<input type="checkbox"/> Fibrinogène (FI)
<input type="checkbox"/> Sodium sang
<input type="checkbox"/> Potassium sang
<input type="checkbox"/> Calcium corrigé sang
<input type="checkbox"/> Phosphate sang
<input type="checkbox"/> Albumine sang
<input type="checkbox"/> Créatinine sang
<input type="checkbox"/> Urée sang
<input type="checkbox"/> Urate (acide urique) sang
<input type="checkbox"/> LDH sang
<input type="checkbox"/> Aspartate-aminotransférase (ASAT, GOT) sang
<input type="checkbox"/> Alanine-aminotransférase (ALAT, GPT) sang
<input type="checkbox"/> Gamma-glutamyltranspeptidase (GGT) sang
<input type="checkbox"/> Phosphatase alcaline (PAL) sang
<input type="checkbox"/> Bilirubine totale sang
<input type="checkbox"/> Bilirubine directe sang
<input type="checkbox"/> Immunosoustraction + IgG, IgA, IgM, kappa, lambda (dépistage)
<input type="checkbox"/> Beta2-microglobuline
<input type="checkbox"/> Anti-HIV-1&2 + Ag p24
<input type="checkbox"/> HBsAg, anti-HBc totaux, Anti-HAV IgM, anti-HCV, anti-HEV IgM/IgG
<input type="checkbox"/> Epstein-Barr virus (EBV) sérologie
<input type="checkbox"/> Cytomegalovirus (CMV) sérologie
<input type="checkbox"/> Groupes ABO RhD

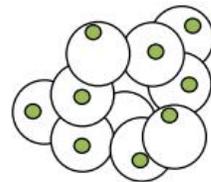
LLC: homogénéité diagnostique ≠ hétérogénéité clinique



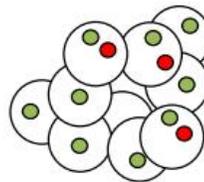
Hétérogénéité inter-patient



Hétérogénéité intra-patient



Clonal



Sous-clonal

2 sous types principaux de LLC

- IgHV mutés (IGHV-M) (2/3)
- IgHV non mutés (IGHV-NM) (1/3)

Anomalies cytogénétiques (FISH sur sang)

LLC: pas de traitement systématique

- 1/3 des patients ne seront jamais traités

Table 2. Recommendations regarding indications for treatment in CLL

	General practice	Clinical trial
Treat with Rai stage 0	NGI*	RQ
Treat with Binet stage A	NGI*	RQ
Treat with Binet stage B or Rai stage I or Rai stage II	Possible*	Possible*
Treat with Binet stage C or Rai stage III or Rai stage IV	Yes	Yes
Treatment of active/progressive disease	Yes	Yes
Treat without active/progressive disease	NGI	RQ

Hallek, Blood, 2008

LLC: pas de traitement systématique

Cytopénies

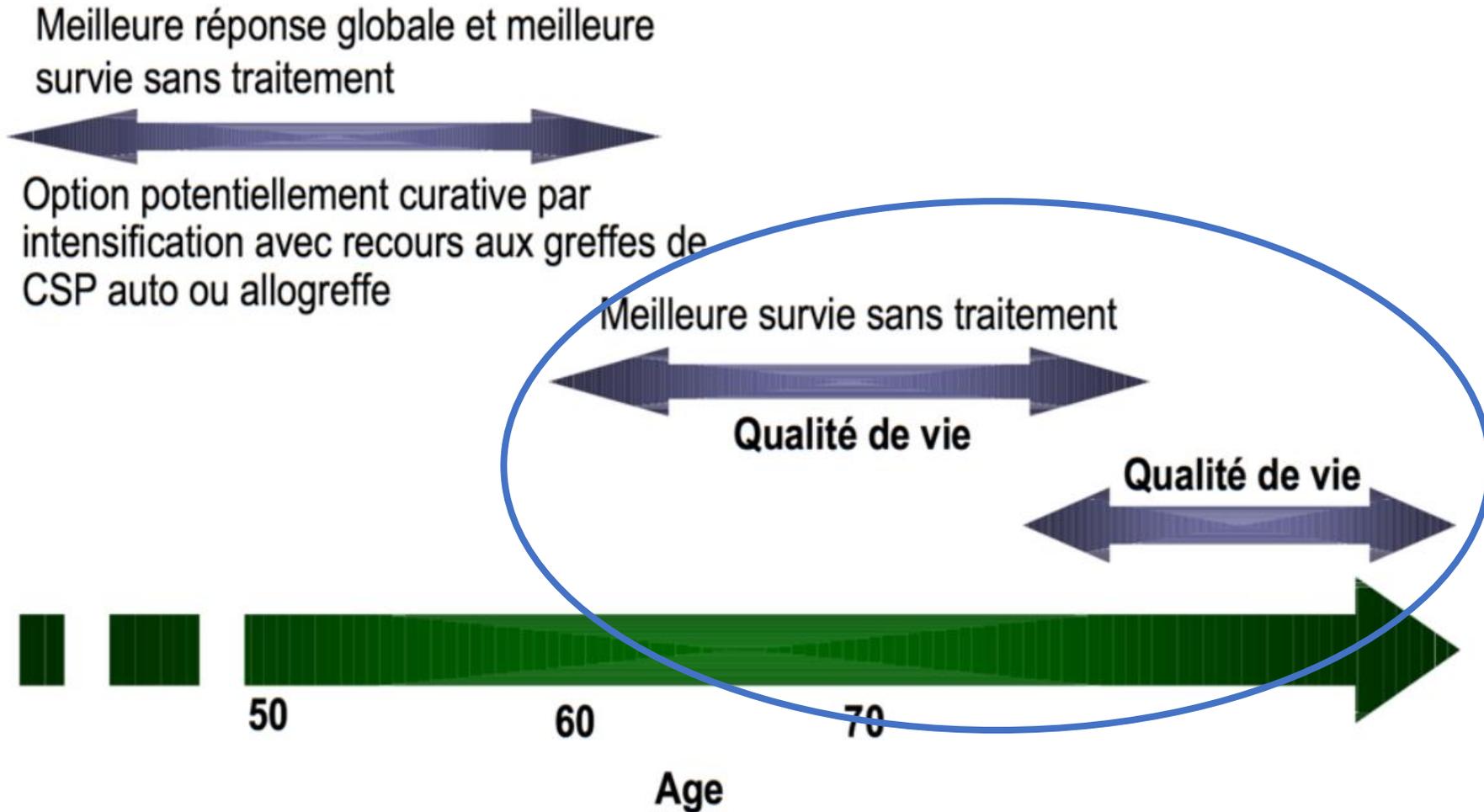
Syndrome tumoral

Critères d'évolutivité/activité:

- symptômes généraux: fièvre/ sueurs nocturnes
- Doublement lymphocytaire en 6 mois (lymphocytose > 30 G/L)
- splénomégalie + 6 cm ou symptomatique
- adénopathie plus de 10 cm ou « progressive »
- MAI cortico réfractaires

Pas la lymphocytose en elle-même

LLC: quels objectifs de traitement?



LLC: comment traiter?

Indication thérapeutique?

Symptomatic

or

Rai stage III, IV

anemia and /or thrombocytopenia

Binet C

anemia and/or thrombocytopenia

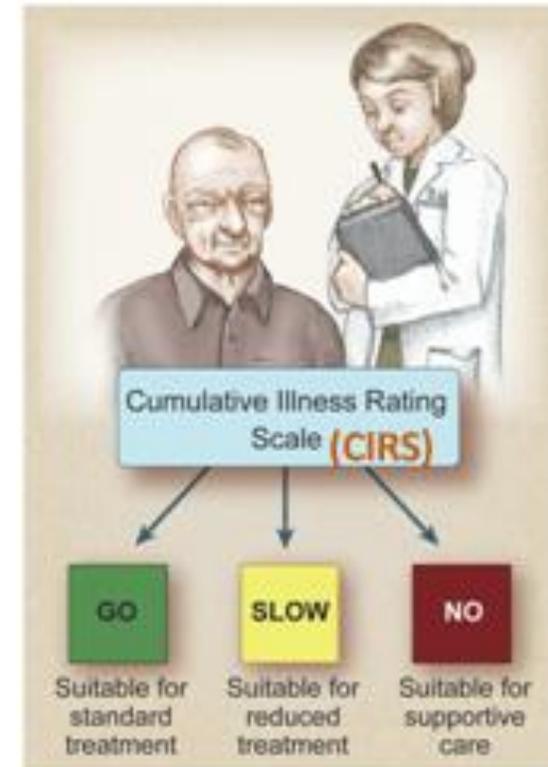
Évaluation pronostique

no del17p/TP53 mutated
Mutated IGHV (60%)

no del17p/TP53 mutated
Unmutated IGHV (40%)

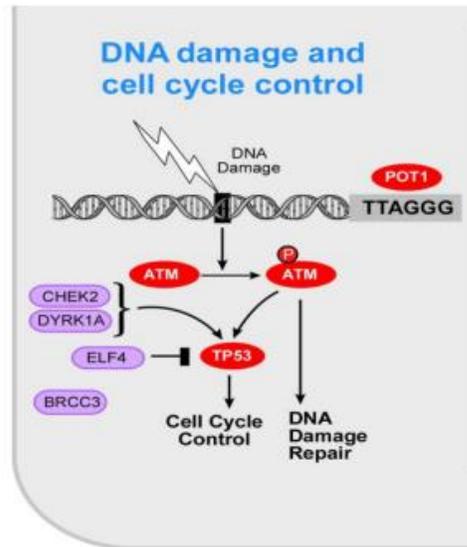
del17p/TP53 mutated

Évaluation gériatrique?



Gribben, J. G. *Blood* 2009;114:3359-3360

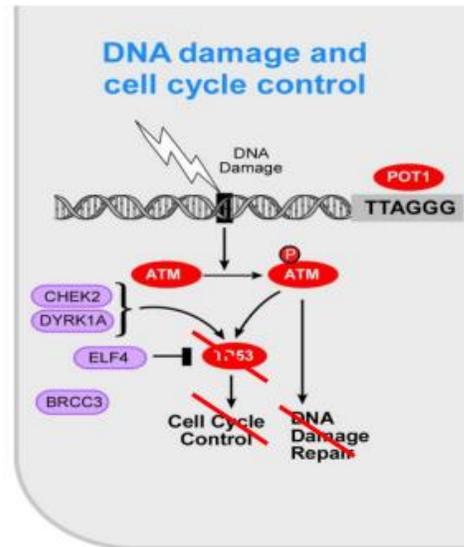
LLC: pas de place pour la chimiothérapie conventionnelle en 1^{ère} ligne



Arrêt cycle, apoptose
Mort cellulaire

Chimio classique **efficace**

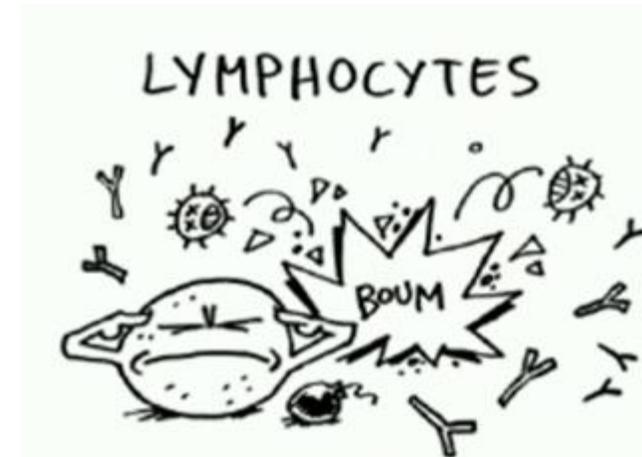
TP53 sauvage



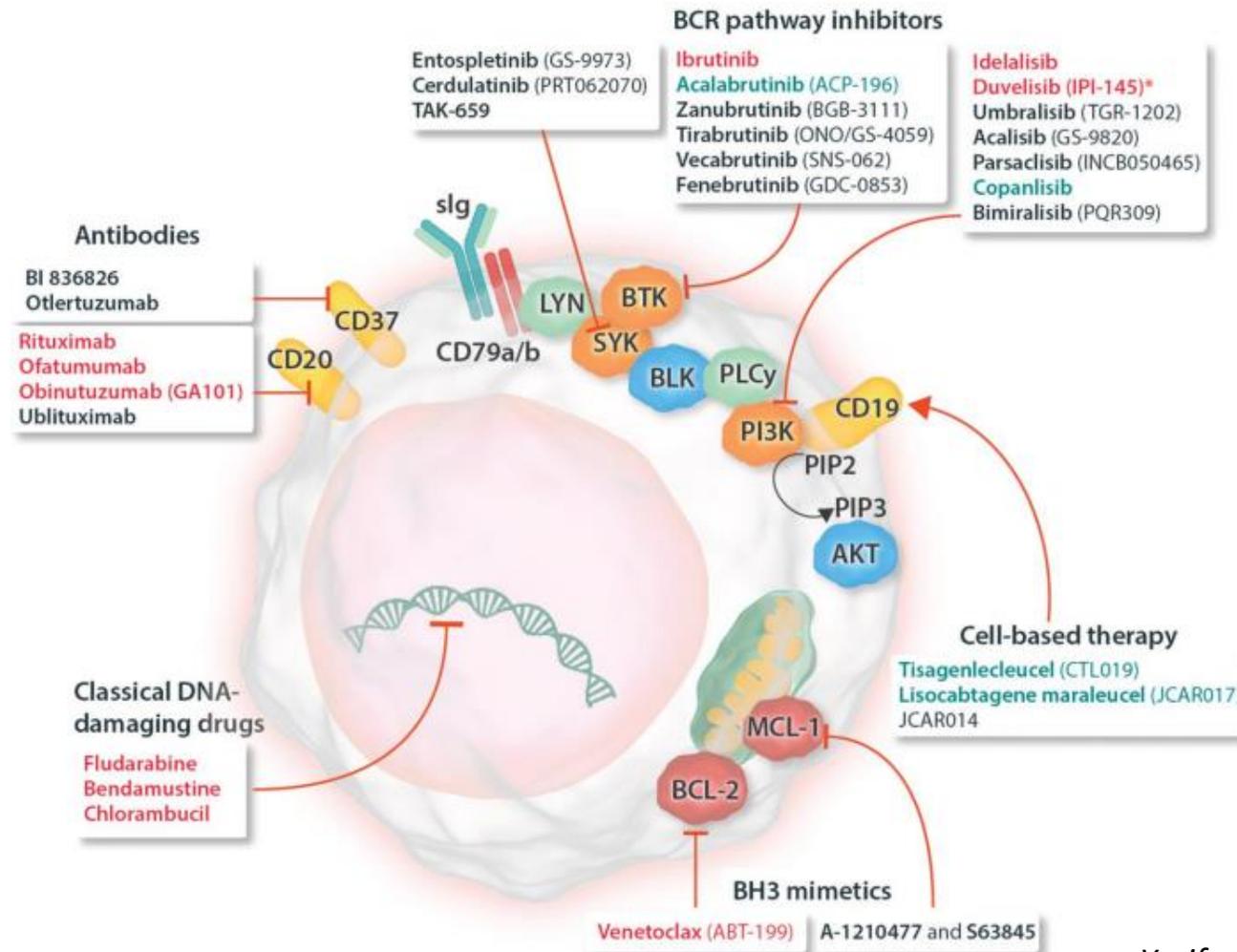
Survie
Instabilité, mutations

Chimio classique **inefficace**

TP53 mutant

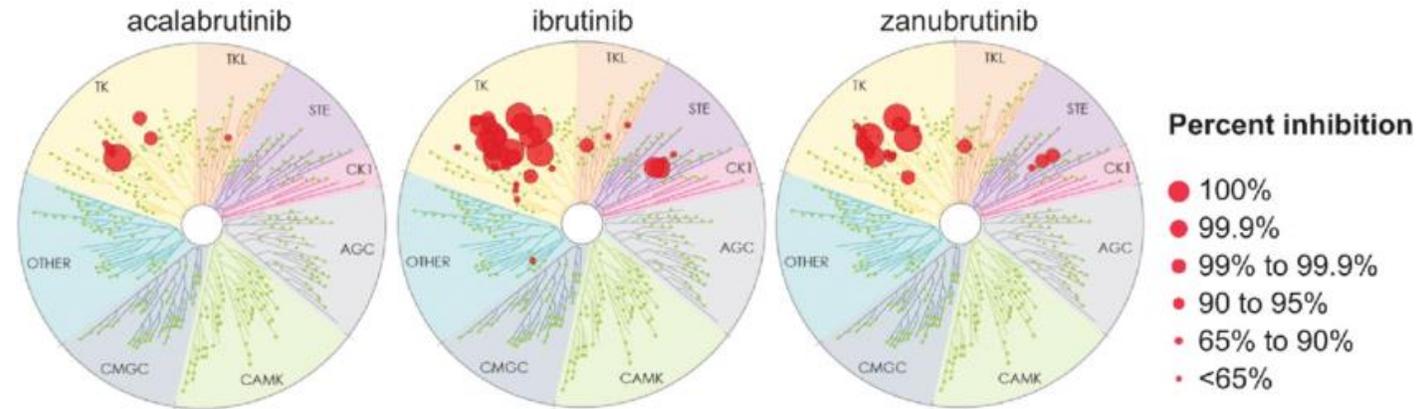


Options thérapeutiques



Inhibiteurs du BTK: meilleure PFS que l'immunochimio

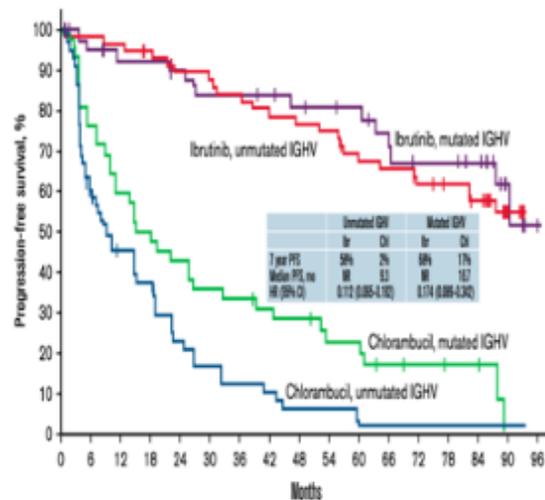
- 1^{er} de classe: Ibrutinib
- 2^{ème} génération:
 - Acalabrutinib
 - Zanubrutinib
- Non-covalent: Pirtobrutinib



Munoz. Ther Adv Hem, 2022

Inhibiteurs du BTK: meilleure PFS que l'immunochimio

RESONATE 2
suivi à 8 ans



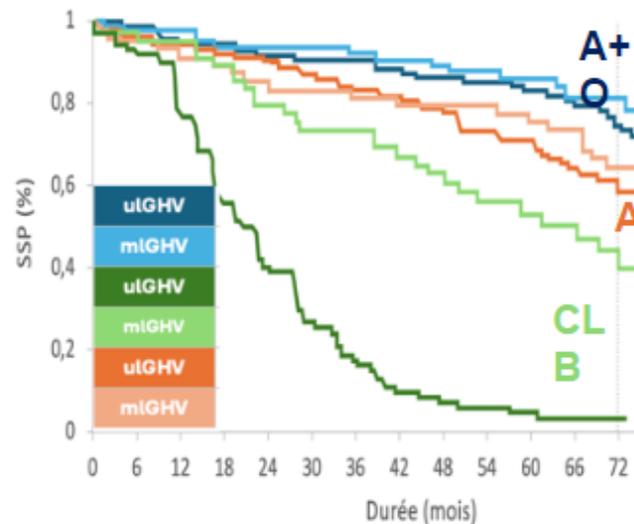
Patients at risk

Ibrutinib, mutated IGHV:	40	37	34	32	30	30	29	27	26	25	22	19	19	16	6	1		
Ibrutinib, unmutated IGHV:	58	57	56	53	49	48	46	43	42	41	36	35	32	30	27	10	0	
Chlorambucil, mutated IGHV:	42	32	25	21	18	15	14	12	11	8	8	5	4	4	3	0	0	
Chlorambucil, unmutated IGHV:	60	53	43	33	23	19	11	8	6	5	3	3	2	1	1	1	1	0

SSP à 7 ans 59%
quelque soit le statut IGHV

Barr et al, Blood Advances 2022

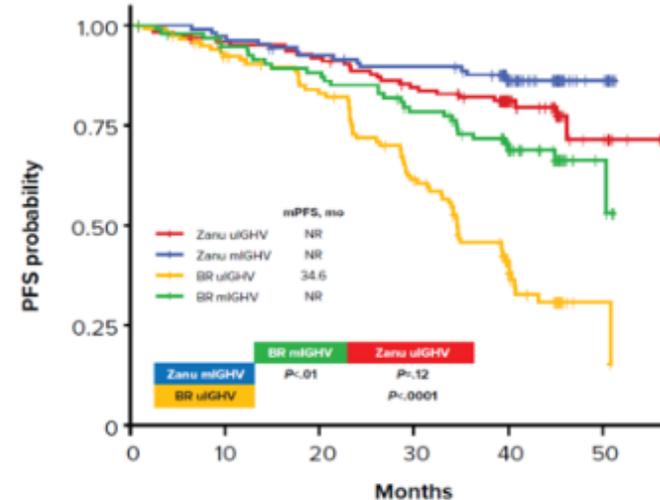
ELEVATE TN
suivi à 6 ans



SSP à 6 ans 60% pour A, 75% pour A+ quelque soit le statut IGHV

Sharman et al, ASH 2023

SEQUOIA
suivi médian 43,7 mois



SSP non atteinte mais suivi plus court quelque soit le statut IGHV

Munir et al, EHA 2023

Inhibiteurs du BTK: tolérance

- **Thrombopénie** : évènement rare, OK ibrutinib si > 50 G/L :
 - Rarement profondes $< 25\ 000$: surveillance NFP les 3 premiers mois de ttt
- **Saignements modérés** : « Sd de Willebrand acquis » chez 50-60% des pts:
 - Inhibition de Tec/BTK plaquettes: voie agrégation au collagène (GpVI) et FvW (Gplb-IX-V)
 - Tests *in vitro* prédictifs du phénotype hémorragique clinique
 - **STOP ibrutinib**: 3-7 j avant geste chirurgical (5j suffisent en général) (50% renouvellement plaquettaire)
- **Souvent précoces** (< 2 mois de traitement) et transitoires mais survenue saignement sévère jusqu'à 6 mois

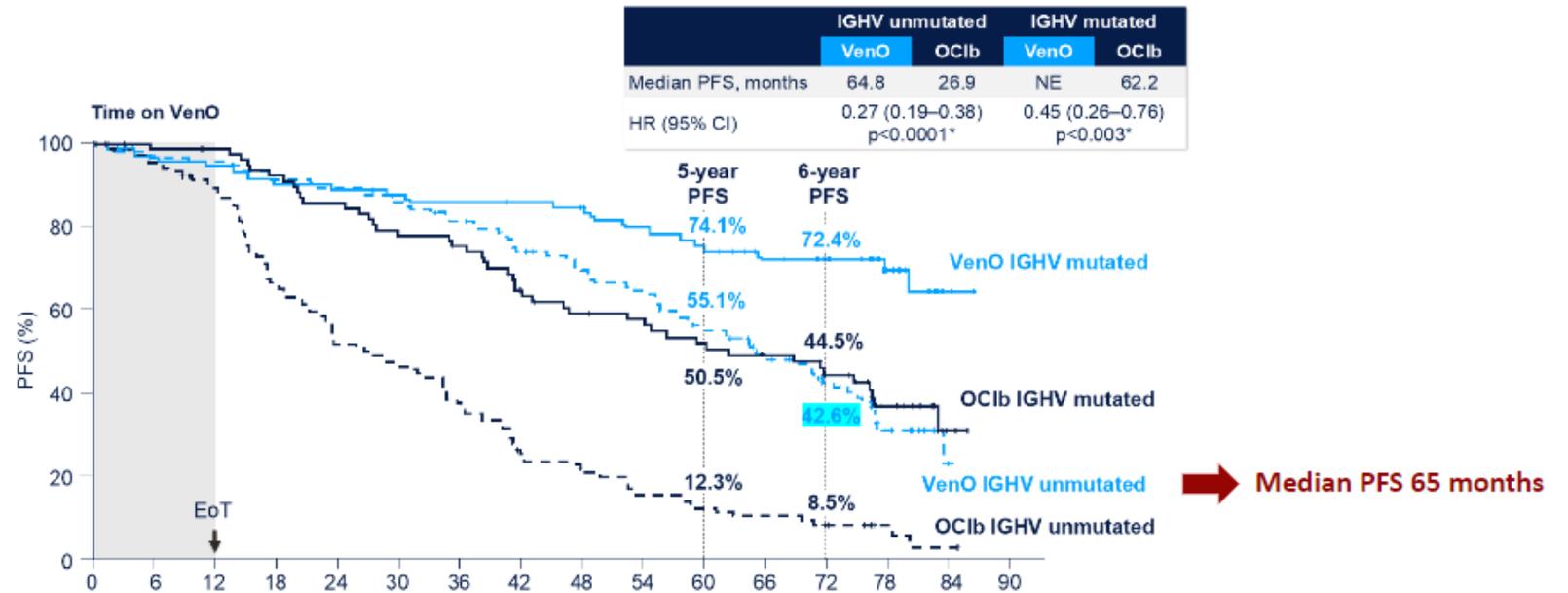
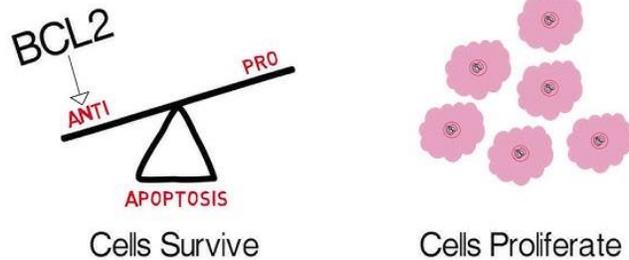


	0	Aspirine	Plavix	Aspirine + plavix	Héparine	AVK ADO	AVK/ADO+ aspirin
ibrutinib	✓	✓	✗	✗	✓	✓ ✓	✗

Inhibiteurs du bcl2

Surexpression de bcl2 dans la LLC

- 1^{ère} ligne Obinutuzumab+ Venetoclax



Al-Sawaf et al. IMWCLL 2023

Nouvelles thérapies = nouvelles problématiques...

Immuno-chimiothérapie

Myélosuppression

- . Aplasie fébrile
- . Transfusions

Infections

Asthénie

MDS/LAM secondaires

Prise **LIMITÉE**

Thérapies ciblées

Cardio-pulmonaires

- . HTA
- . AC/FA

Digestifs : **diarrhées**

Hépatiques, articulaires...

Interactions médicamenteuses +++
(co-morbidités)

Observance

Prise **CONTINUE** (jusqu'à progression)

LLC: complications

Infections: 1ère cause de mortalité

- Bactériennes +++ (germes encapsulés, pneumocoque), virales (herpès, zona)
- Liées au déficit immunitaire (hypogammaglobulinémie, LyT) et/ou la neutropénie (+/- induites par le traitement)

Insuffisance médullaire : anémie, thrombopénie, neutropénie

Complications auto-immunes

- AHAI : anémie régénérative (réticulocytes > 120 G/L), Coombs +
- Erythroblastopénie auto-immune : anémie arégénérative (réticulocytes < 5-10 G/L) – rechercher un parvovirus B19
- ITP

Syndrome de Richter :

- AEG, apparition asymétrique d'une volumineuse adénopathie, LDH élevées
- Lymphome B diffus à grandes cellules
- Pronostic péjoratif

Cancers secondaires (cutanés)

LLC: conclusion

- Une maladie hétérogène du sujet âgé
 - 1/3 des patients ne seront jamais traités
 - Formes graves (anomalies TP53)
- Le traitement repose sur les thérapies ciblées (BTKi, anti Bcl2, anti-CD20)
- Importance d'une évaluation gériatrique



Hyperlymphocytose: take home messages

LYMPHOCYTOSE SANS PARTICULARITÉS

asplénisme, hyposplénisme, maladies auto-immunes, réactions immuno-allergiques aux médicaments, stress, endocrinopathies, tabac

Contrôle dans 3 mois

LYMPHOCYTOSES REACTIONNELLES

Lymphocytes hyperbasophiles : syndrome mononucléosique

- EBV, CMV, rubéole, rougeole, varicelle, primo infection VIH, hépatites
- Paludisme, toxoplasmose, brucellose, syphilis

Hyperlymphocytose sans syndrome mononucléosique: Coqueluche, syphilis, rickettirose, tuberculose

Hyperlymphocytose à lymphocytes binucléés : Tabac

Bilan infectieux +++

LYMPHOCYTOSES SUSPECTES

Aspect monomorphe, petits lymphocytes matures, chromatine mottée, noyaux nus: LLC

Plus rarement: Lymphome leucémisé B ou T

Avis hémato

