

# 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/mm<sup>3</sup>
- 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



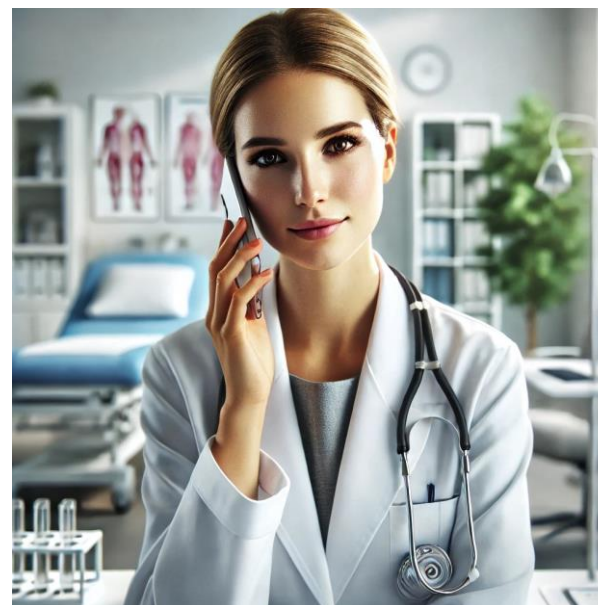
1-2%/an

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

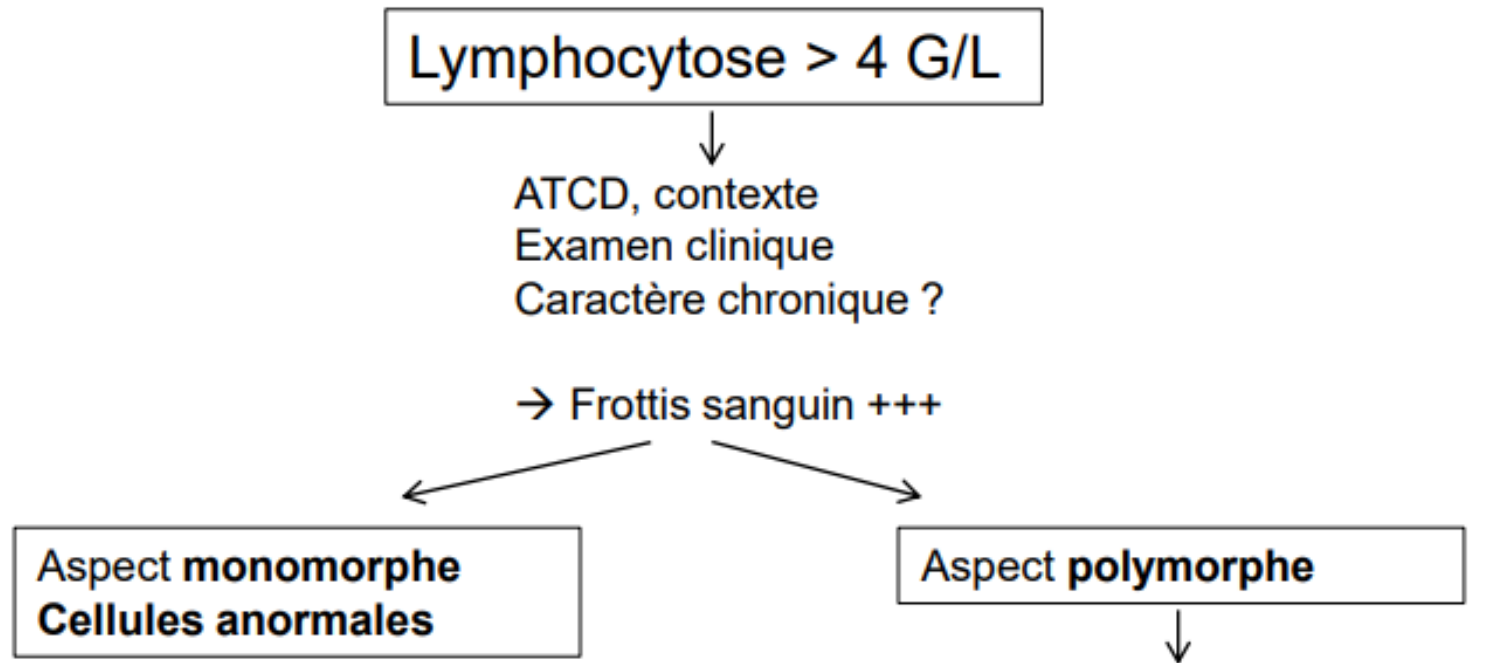
Date approximative pour RDV ambulatoire :  
.. : .. : ..

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

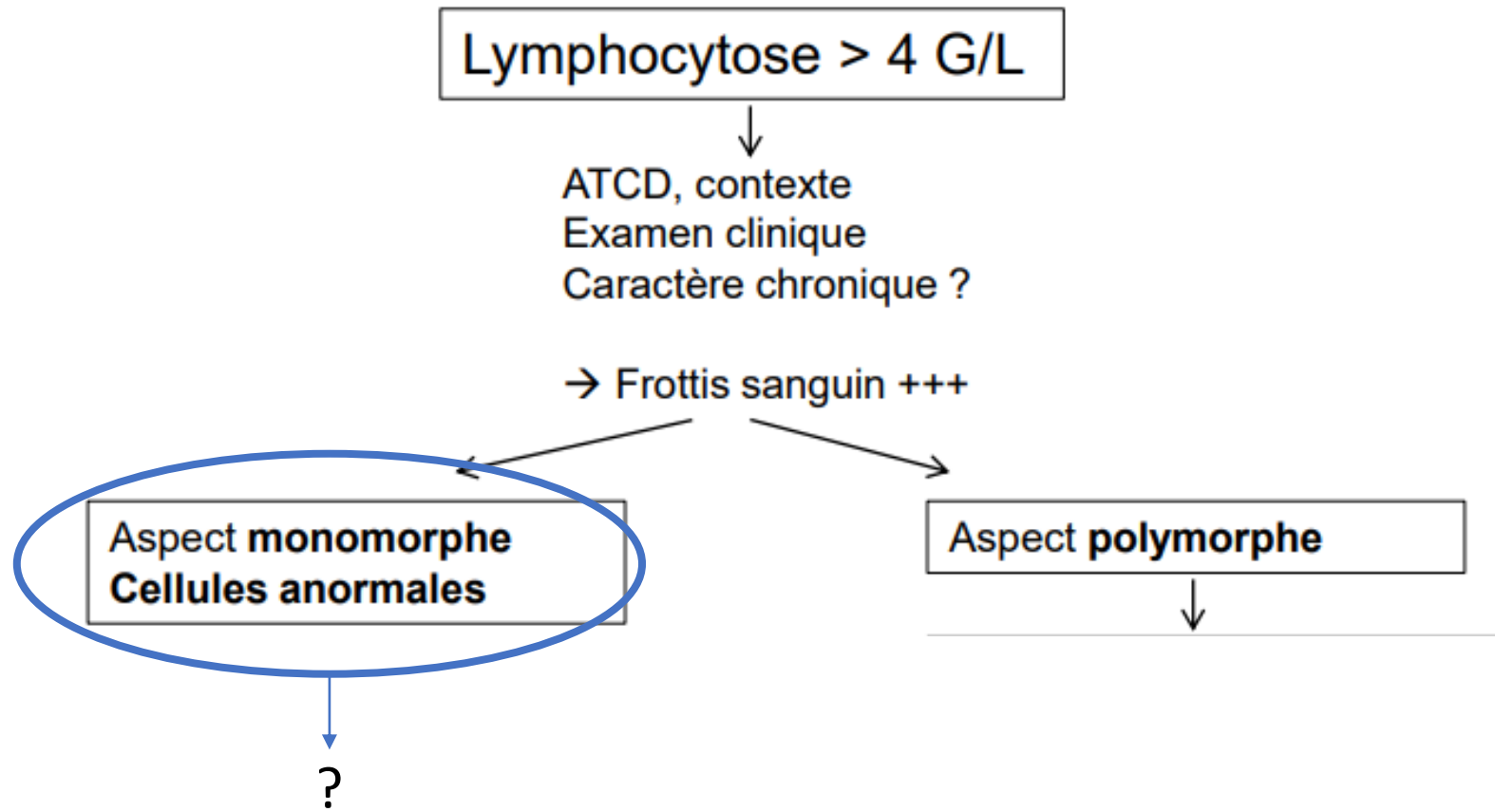
**Détail de la demande**

Renseignements médicaux	Hyperlymphocytose persistante LLC1	<input type="button" value="Rajout"/>
Motivations / Posologie		
Instructions aux soignants		<input type="checkbox"/> Utiliser un prélèvement non collecté

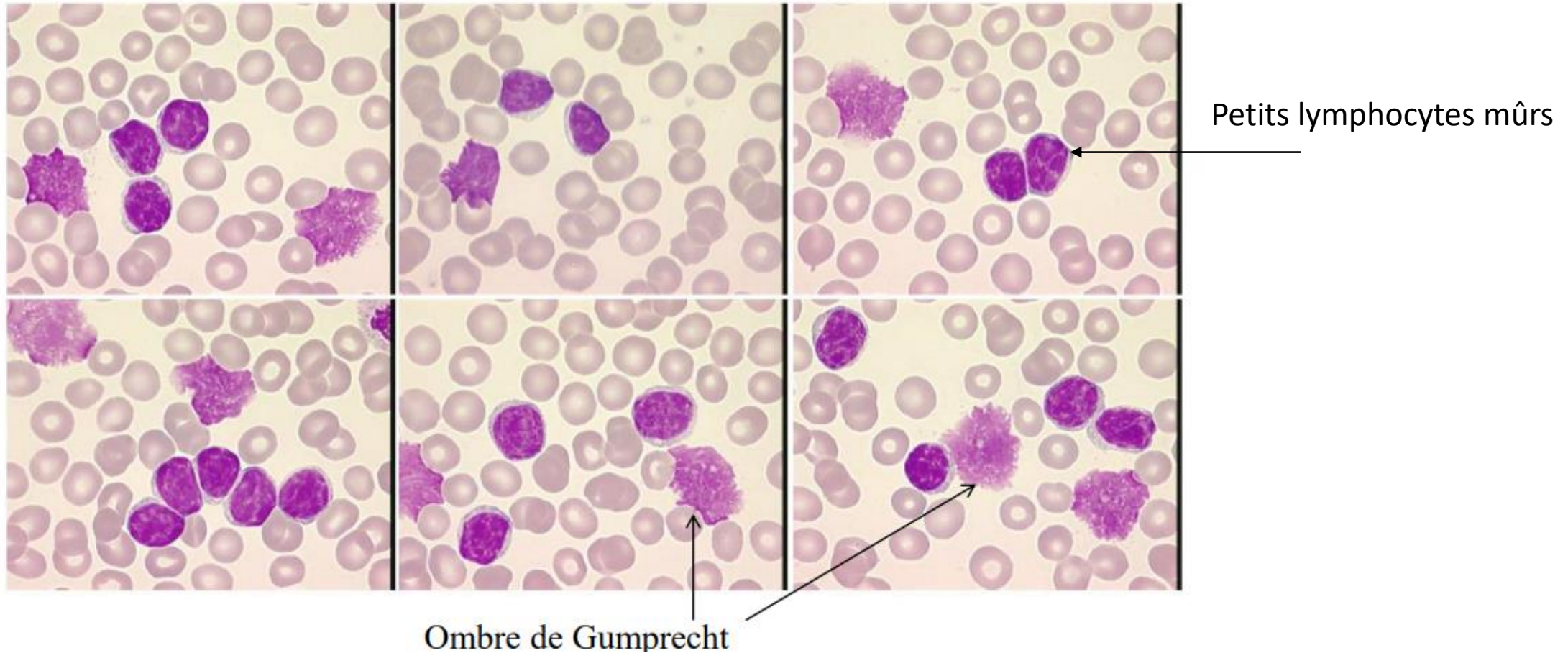
# Frottis sanguin périphérique



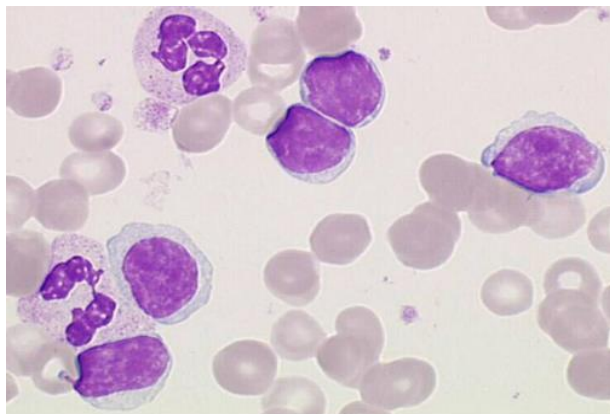
# Frottis sanguin périphérique



# Frottis sanguin périphérique typique de LLC

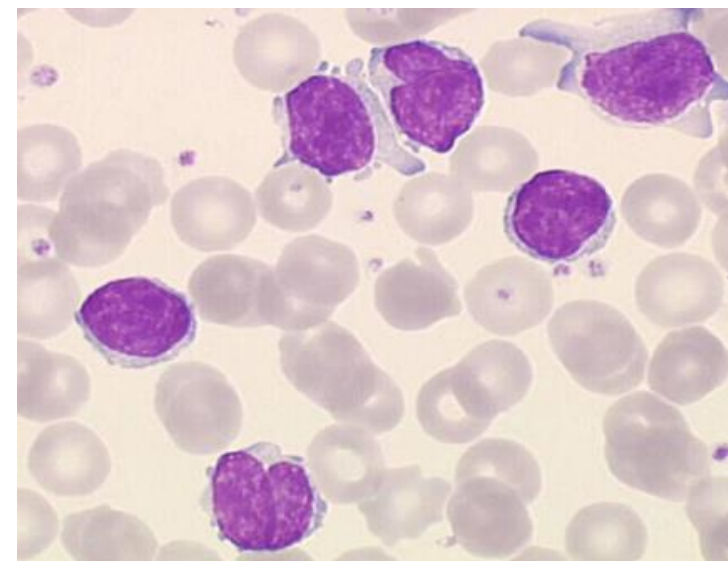
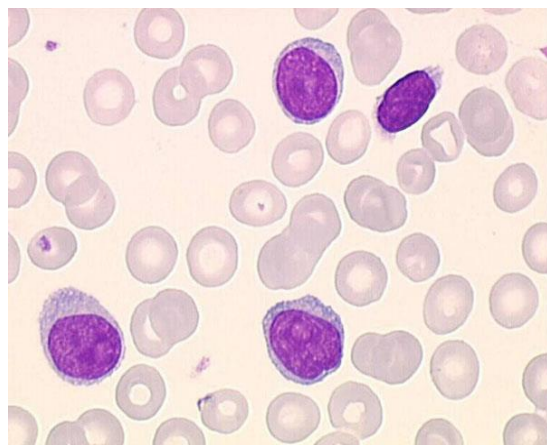


# Diagnostic différentiel: LLC variant (< 20%)



lymphocytes avec  
cytoplasme abondant

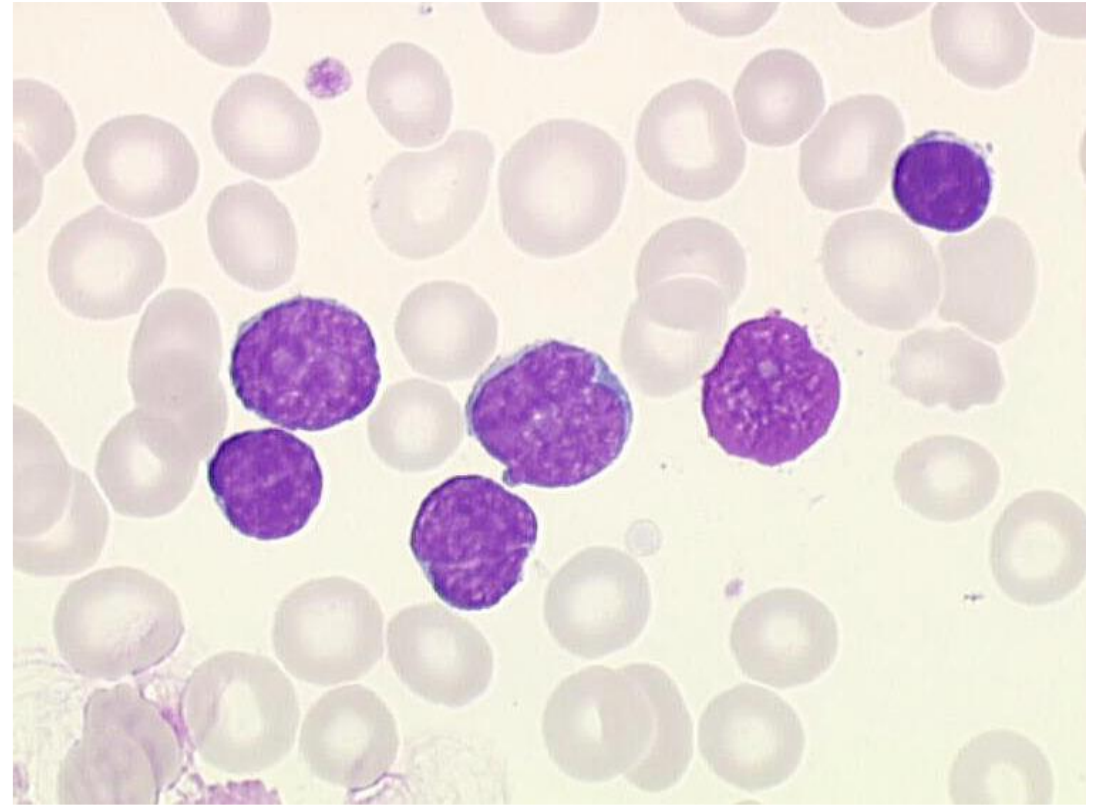
Prolymphocytes



lymphocytes à grand cytoplasme et  
noyau au contour irrégulier

# Diagnostic différentiel: autres SLP

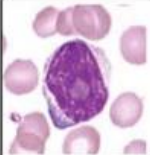
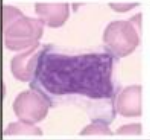

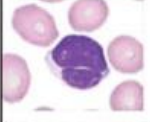


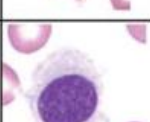
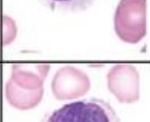
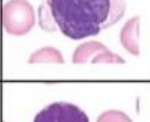
- Lymphome à cellules du manteau
  - CD5+ mais CD23-
  - Cytologie ++
- Les autres lymphomes leucémisés sont CD5-





# Diagnostic différentiel

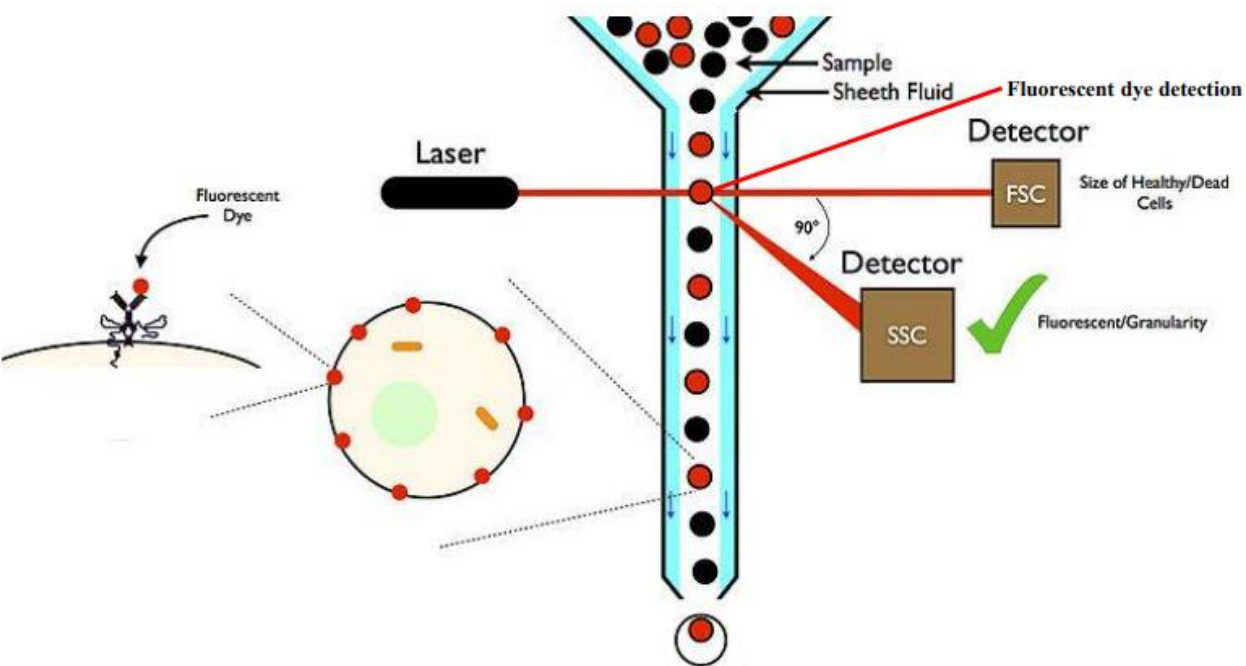
- Lymphome à cellules du manteau
  - CD5+ mais CD23-
  - Cytologie ++
- Les autres lymphomes leucémisés sont CD5-

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 <b>corps d'Auer</b>	
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

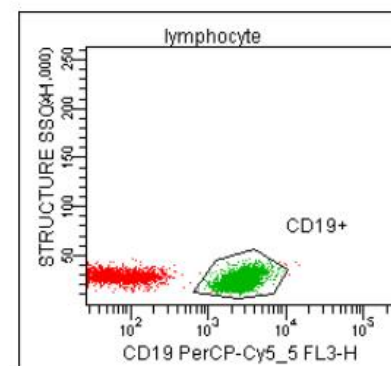
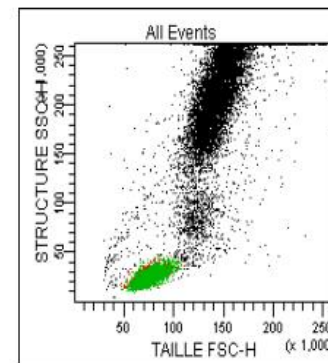
# Immunophénotypage lymphocytaire



**Cytométrie en flux**

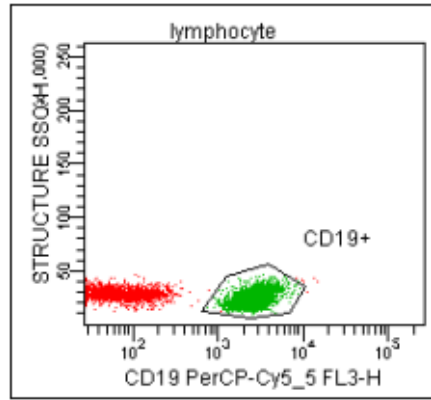
Information sur

- Taille
- Structure

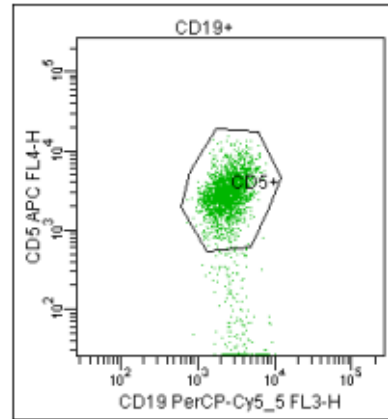


- *Fluorescence proportionnelle à l'expression de l'antigène testé*

# Immunophénotypage lymphocytaire



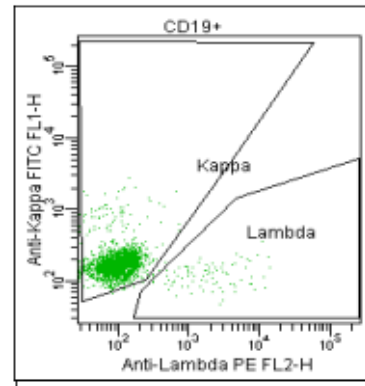
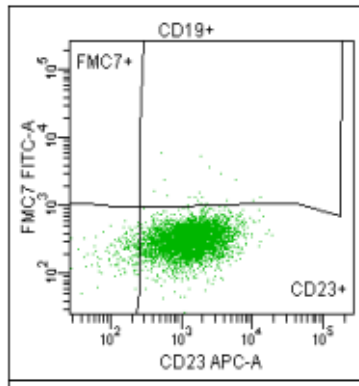
Lymphocyte B



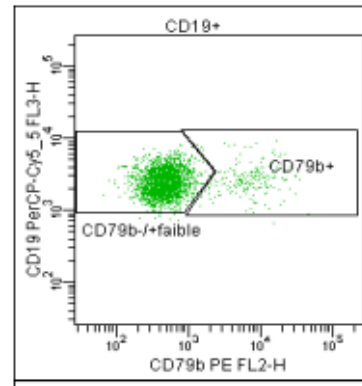
Coexpression atypique CD5



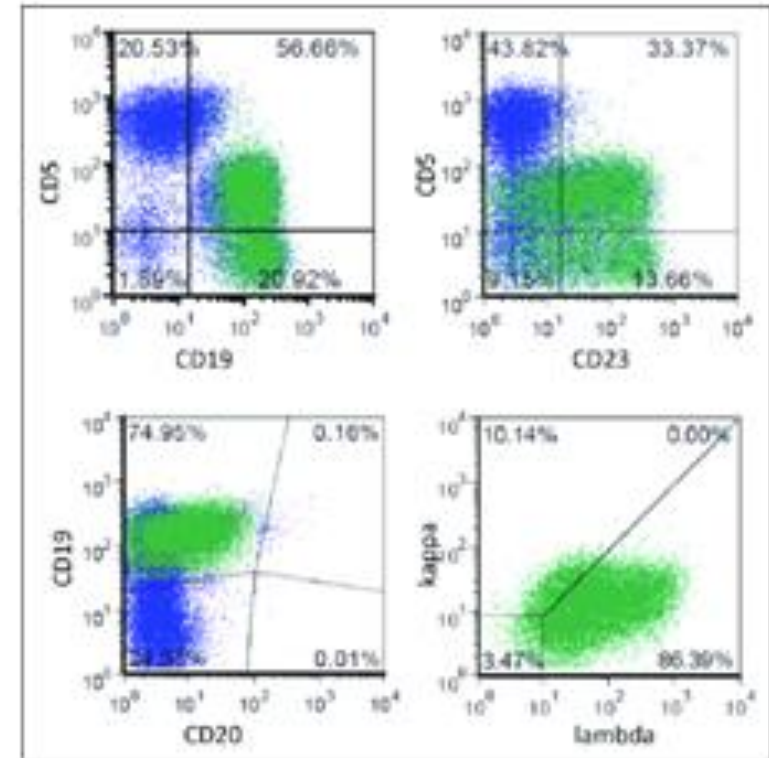
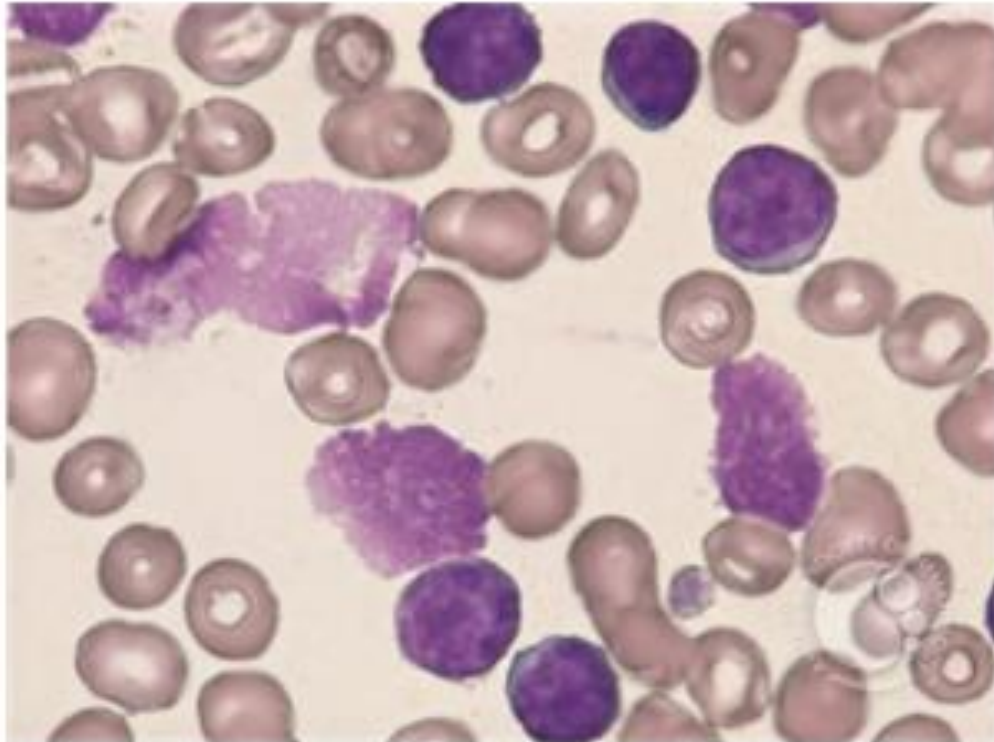
Population B d'allure monoclonale CD19+ CD5+, CD23+



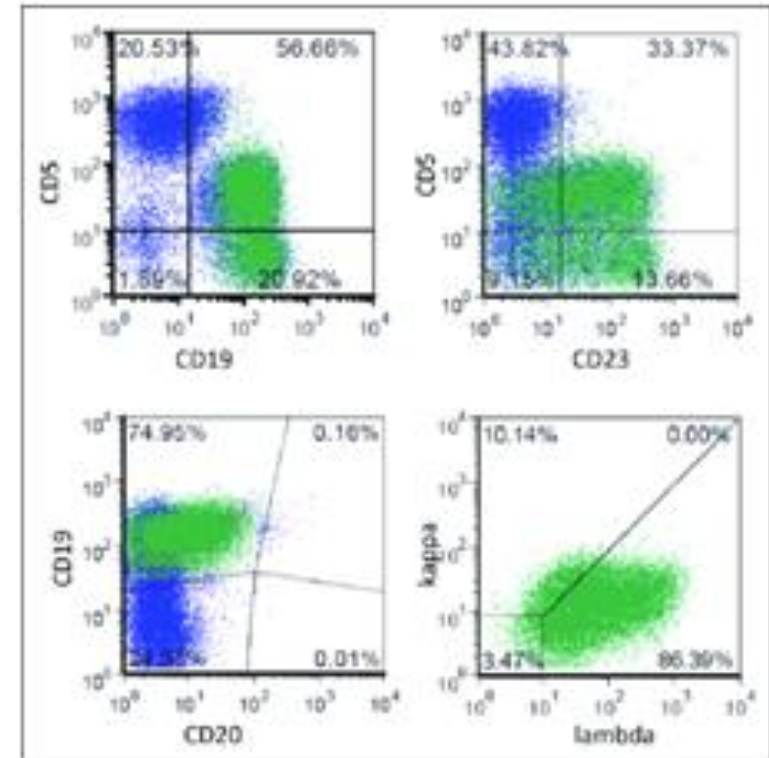
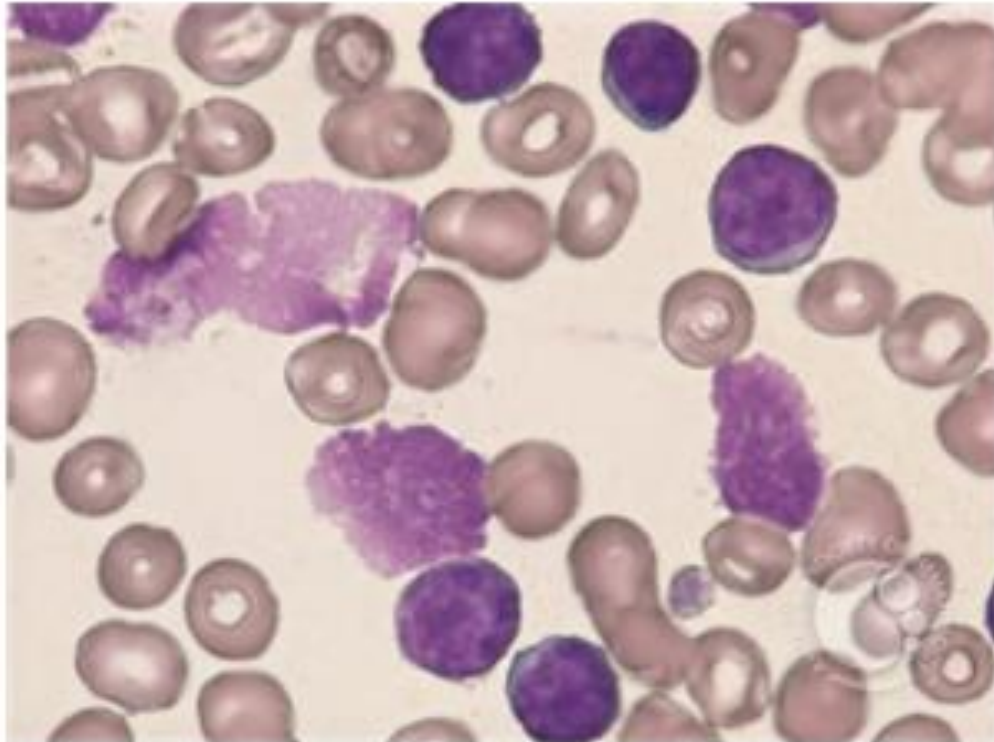
Monotypique kappa



# Leucémie lymphoïde chronique: un diagnostic rapide et simple!!



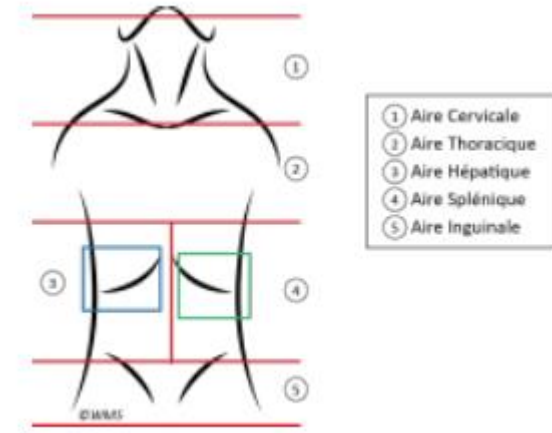
# Leucémie lymphoïde chronique: un diagnostic rapide et simple!!



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 <sup>9</sup> /L	High	III	Hemoglobin <11 g/dL
			IV	Platelets <100 × 10 <sup>9</sup> /L



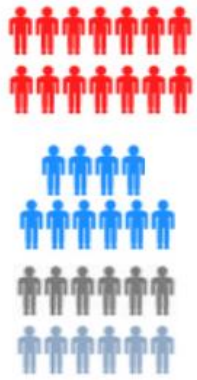
ASH SAP 2019

# LLC: quel bilan initial

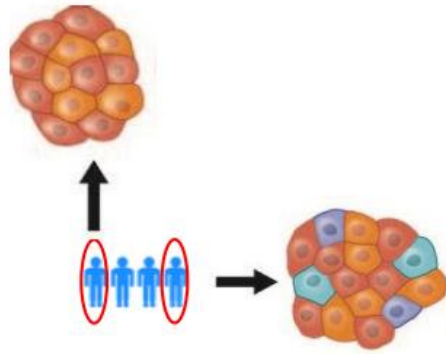
- Statut mutationnel IgHV
- Oncogénomique sur sang:
  - FISH
  - Recherche de mutation TP53

<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

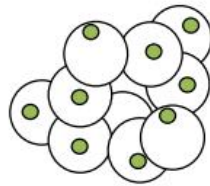
# LLC: homogénéité diagnostique ≠ hétérogénéité clinique



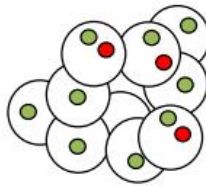
Hétérogénéité inter-patient



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

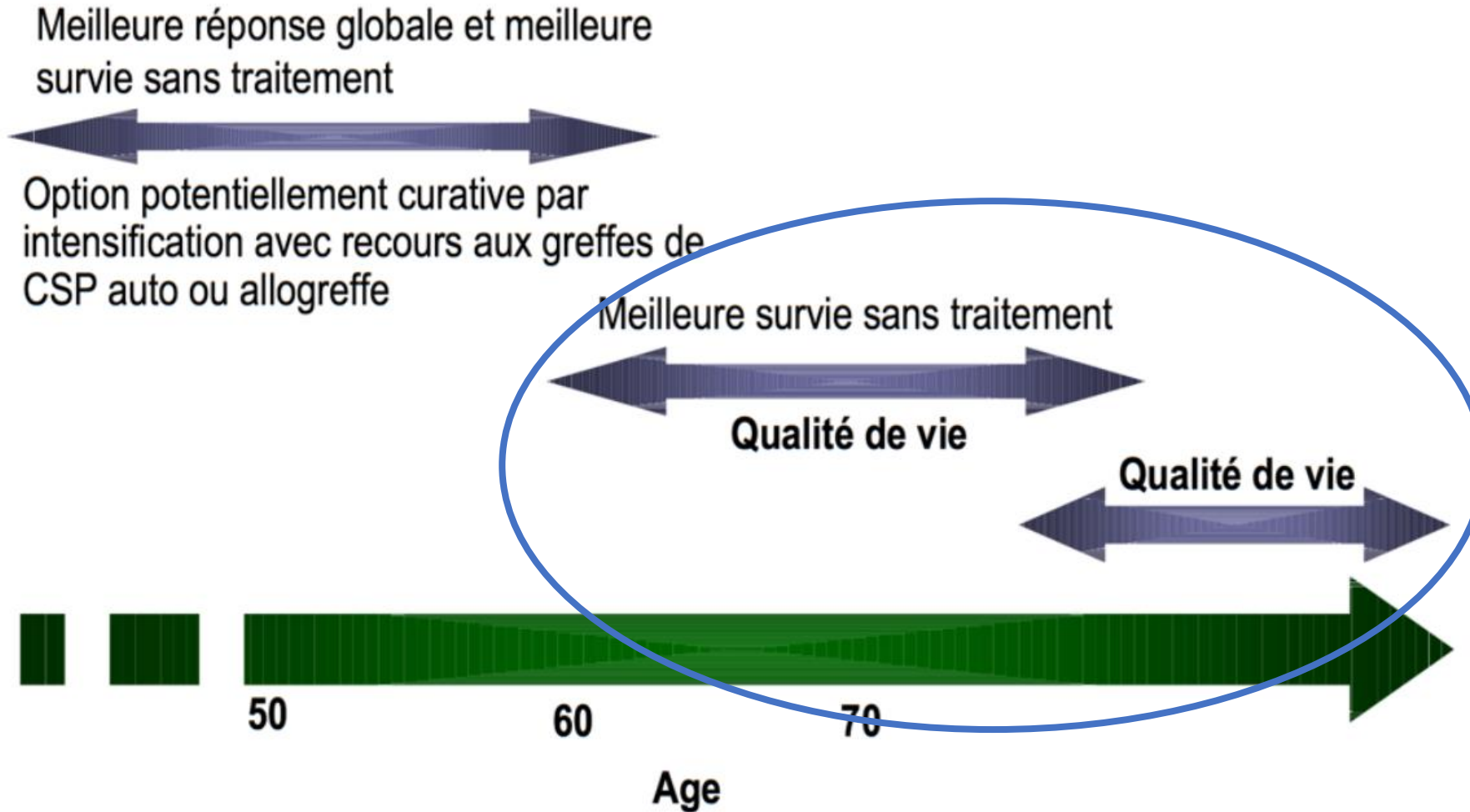
Syndrome tumoral

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*

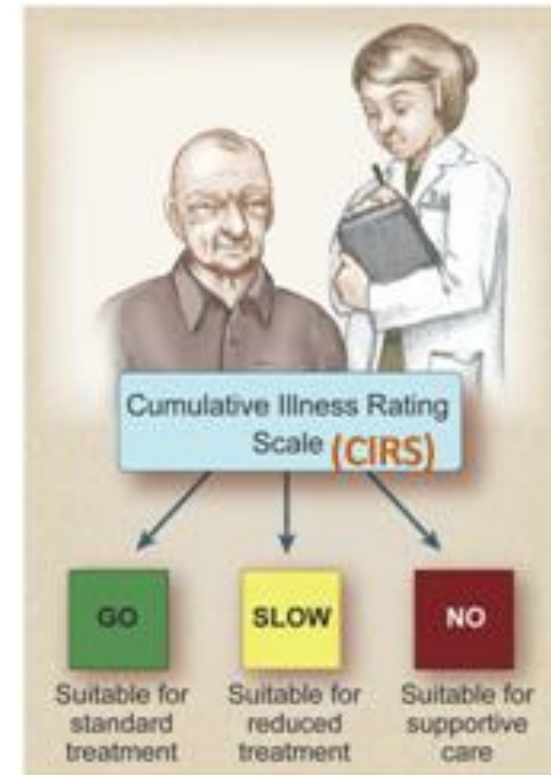
## Évaluation pronostique

no del17p/TP53 mutated  
**Mutated IGHV (60%)**

no del17p/TP53 mutated  
**Unmutated IGHV (40%)**

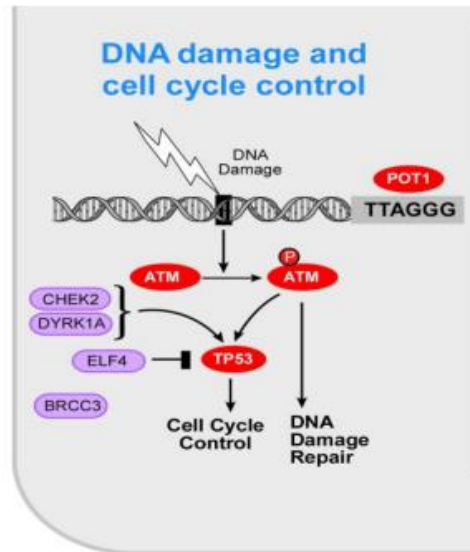
del17p/TP53 mutated

## Évaluation gériatrique?



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

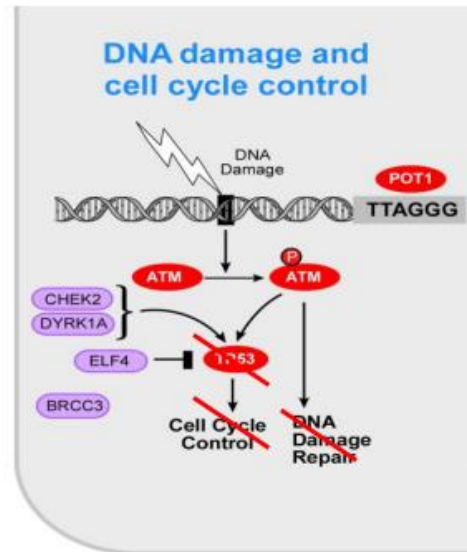
# LLC: pas de place pour la chimiothérapie conventionnelle en 1<sup>ère</sup> ligne



Arrêt cycle, apoptose  
Mort cellulaire

Chimio classique **efficace**

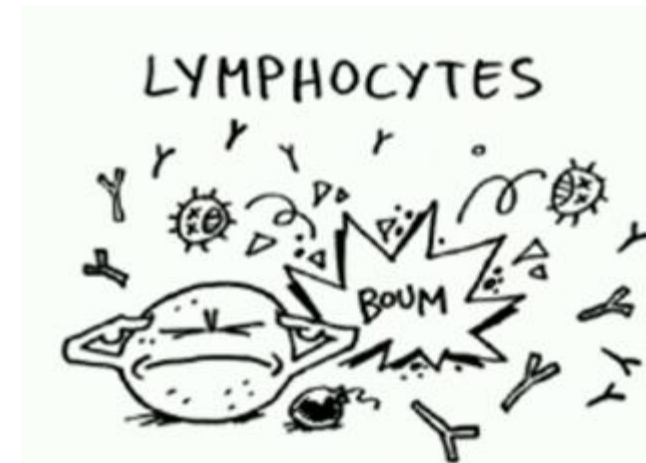
TP53 sauvage



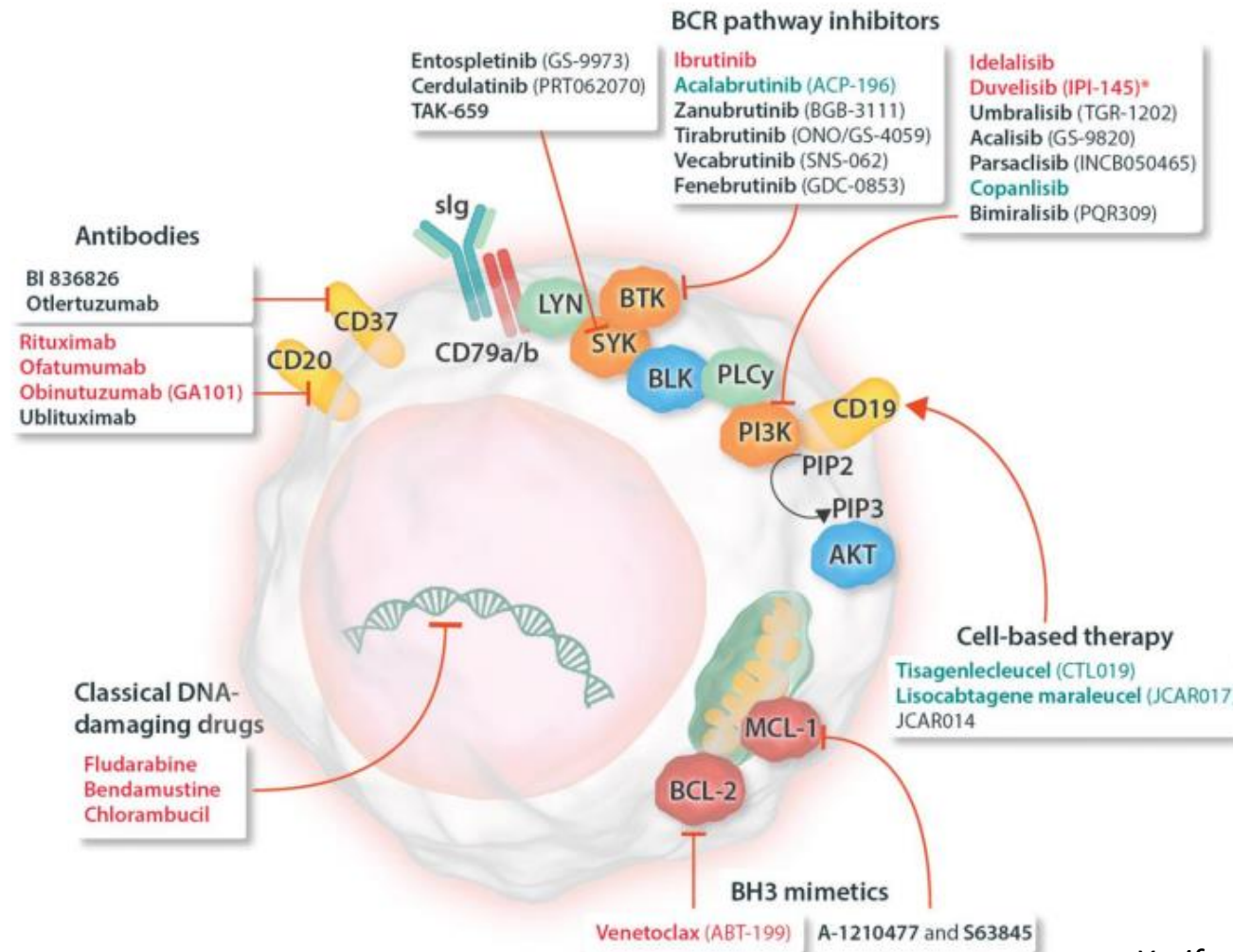
Survie  
Instabilité, mutations

Chimio classique **inefficace**

TP53 mutant

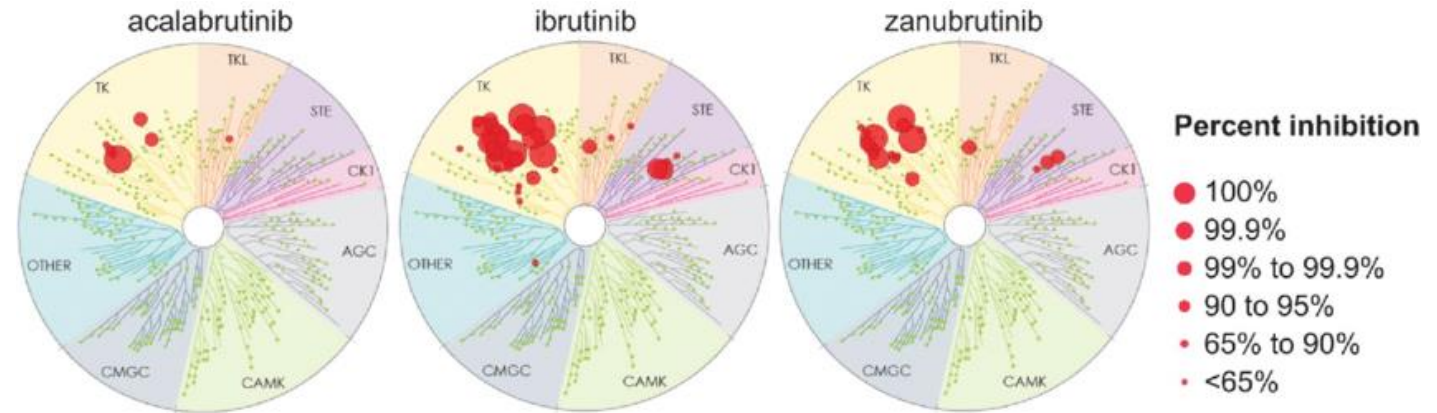


# Options thérapeutiques



# Inhibiteurs du BTK: meilleure PFS que l'immunochimio

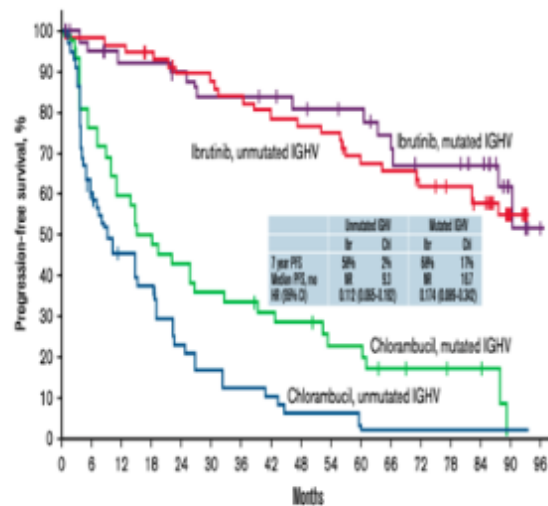
- 1<sup>er</sup> de classe: Ibrutinib
- 2<sup>ème</sup> génération:
  - Acalabrutinib
  - Zanubrutinib
- Non-covalent: Pirtobrutinib



Munoz. Ther Adv Hem, 2022

# Inhibiteurs du BTK: meilleure PFS que l'immunochimio

**RESONATE 2**  
suivi à 8 ans

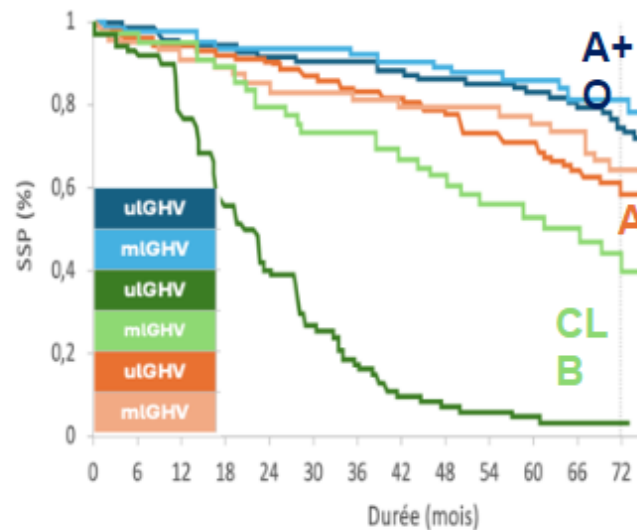


Patients at risk	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78	84	90	96
Ibrutinib, mutated IGHV:	40	37	34	34	32	30	30	29	27	26	25	22	19	19	16	6	1
Ibrutinib, unmutated IGHV:	58	57	56	53	49	48	46	43	42	41	36	35	32	30	27	10	0
Chlorambucil, mutated IGHV:	42	32	25	21	18	15	14	12	11	8	8	5	4	4	3	0	0
Chlorambucil, unmutated IGHV:	60	53	43	33	23	19	11	8	6	5	3	3	2	1	1	1	1

**SSP à 7 ans 59%**  
quelque soit le statut IGHV

*Barr et al, Blood Advances 2022*

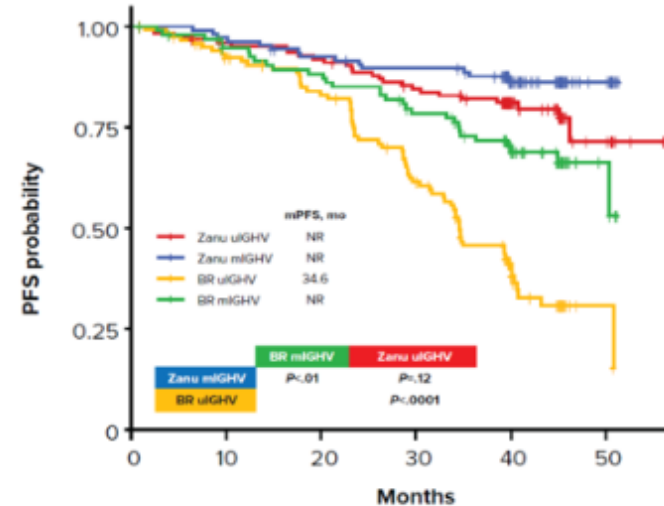
**ELEVATE TN**  
suivi à 6 ans



**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

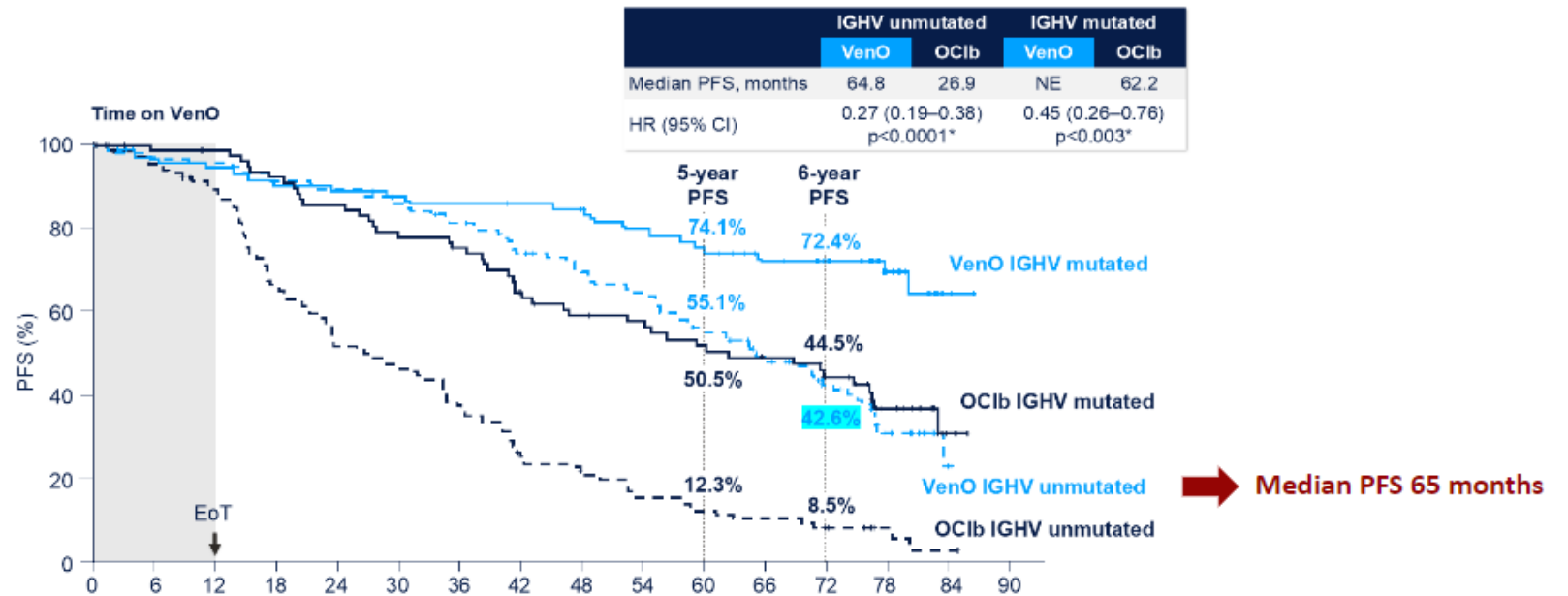
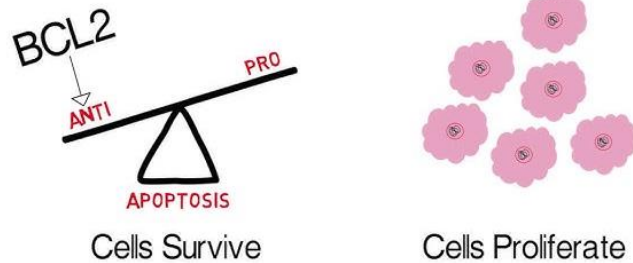


	0	Aspirine	Plavix	Aspirine + plavix	Héparine	AVK ADO	AVK/ADO+ aspirin
<b>ibrutinib</b>	✓	✓	✗	✗	✓	✓ ✓	✗

# Inhibiteurs du bcl2

Surexpression de bcl2 dans la LLC

- 1<sup>ère</sup> 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**

