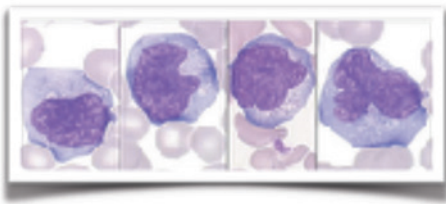




Les Hyperlymphocytoses

Anomalies fréquentes de l'hémogramme découvertes le plus souvent de façon fortuite lors d'un bilan sanguin. Sans conséquence dans de nombreuses situations bénignes (infections virales notamment), elles peuvent également être le reflet d'une pathologie lymphoproliférative néoplasique (50 % des hyperlymphocytoses de l'adulte). Elles s'interprètent toujours **en valeur absolue (> 5G/l chez l'adulte)** et non en pourcentage. Elles seront dites chroniques en cas de persistance >3 mois. Chez l'enfant, elles sont toujours réactionnelles.

1 Hyperlymphocytose réactionnelles

	Avec Syndrome Mononucléosique	Sans Syndrome Mononucléosique
Biologie	<p>Hyperlymphocytose > 5G/L.</p> <p>Présence dans le sang périphérique de grandes cellules lymphoïdes activées ou hyperbasophiles.</p> <p>Formule leucocytaire : > 50 % de lymphocytes et ≥ 10% de lymphocytes hyperbasophiles.</p> 	<p>Hyperlymphocytose > 5G/L sans particularité sur le frottis sanguin.</p>
Etiologie	<p>Virale (la plus fréquente) : EBV (80 %), > CMV >, HIV (en primo infection).</p> <p>Parasitaire : Toxoplasmose</p> <p>Hypersensibilité médicamenteuse : allopurinol, benzodiazépines ou sulfamides.</p> <p>Autres situations (plus rares) : Rubéole, Oreillons, Varicelle, Hépatite virale (surtout A), Grippe, HSV, Rougeole, Brucellose, Syphilis secondaire, Paludisme.</p>	<p>Cause infectieuse : Virale (Herpes, Rougeole, Oreillons, Varicelle, Coxsackies virus), Bactérienne (Coqueluche, Maladie des griffes du chat, Maladie de Lyme), Parasitaire (toxoplasmose, paludisme, babésiose)</p> <p>Cause médicamenteuse : Hypersensibilité (allopurinol, benzodiazépines ou sulfamides), vaccins, effets indésirables (pénicillines, antiépileptiques, sulfamides)</p> <p>Autres situations possibles : Troubles endocriniens, maladie auto-immune, situation de stress (chirurgical, traumatique, infarctus), tabagisme, tuberculose, maladie de Carl Smith, post splénectomie</p>
Conduite à tenir	<p>Cette situation d'hyperlymphocytose est bénigne et normalement transitoire (< 2 mois).</p> <p>Bilan étiologique en première intention : Sérologie EBV, CMV et Toxoplasmose, HIV (selon contexte), EPP, CRP</p> <p>Effectuer un contrôle de l'hémogramme à 6 semaines.</p>	<p>Effectuer un contrôle de l'hémogramme à 6 semaines.</p> <p>En cas de persistance, un immunophénotypage lymphocytaire est recommandé : à considérer selon le caractère monomorphe ou polymorphe du frottis, car il n'est pas rare que l'hyperlymphocytose réactionnelle persiste au delà de 6 semaines.</p>

Leucémie lymphoïde chronique

Toute hyperlymphocytose de l'adulte persistante plus de 3 mois doit faire évoquer le diagnostic de LLC et nécessite un avis spécialisé.

1) Epidémiologie

- La plus fréquente des leucémies de l'adulte (incidence 8 cas/100.000 hab).
- Patient > 40 ans et prédominance masculine (2/3 cas). Âge médian au diagnostic 72 ans.
- Découverte fortuite > 50 % des cas, sinon adénopathies superficielles ou splénomégalie.

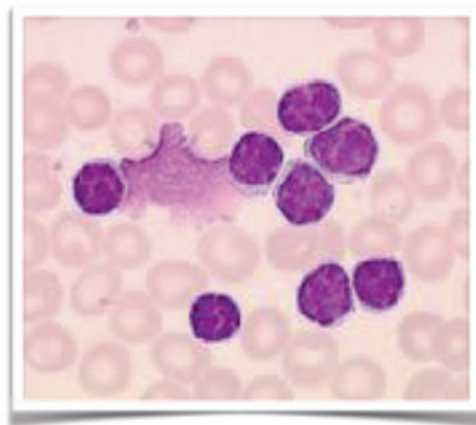
2) Diagnostic biologique

- Hémogramme : **lymphocytose > 5G/l (Lymphocytes B)**, frottis monotone : excès de petits lymphocytes matures, associé à une fragilité cellulaire (ombres de Gümprécht).
- Immunophénotypage pour confirmer la monotypie et établir le score de Matutes.

Cotation	1	0
CD5	+	-
CD23	+	-
Expression slg monotypique	Faible	Forte
FMC7	-	+
Expression de CD79b	Faible expression	Expression non faible

Si le score est à 4 ou 5, le diagnostic de LLC est retenu.

Si le score est ≤ 3, le diagnostic est écarté.



3) Explorations initiales

ATCD familiaux et recherche de signes généraux.

- Examen clinique précisant le nombre et la taille des adénopathies superficielles, la mesure de la flèche hépatique et du débord splénique, l'existence d'une hypertrophie amygdalienne.
- NFS avec réticulocytes.
- Electrophorèse des protéines sériques à la recherche d'une hypogammaglobulinémie avec IF (recherche d'une gammopathie monoclonale).
- Sérologies virales : VHC, VHB, VIH.

4) Pronostic : Classification de Binet / Facteurs pronostiques biologiques

Classification de BINET

Stade	Aires lymphoïdes atteintes cliniquement	Hb < 10g/dl et/ou plaquettes < 100x10 ⁹ /L
A	<3	Non
B	≥ 3	Non
C	Indifférent	Oui

• Les aires lymphoïdes considérées sont cervicales, axillaires, inguinales, la rate et le foie.

Facteurs pronostiques biologiques

Temps de doublement des lymphocytes (3 NFS réalisées sur 6 à 12 mois). Mauvais pronostic si le temps de doublement est inférieur à 6 mois

• **B2 microglobuline** : Mauvais pronostic si élevée. Interprétation difficile en cas d'insuffisance rénale.

• **Expression du CD38**

• **Caryotype et FISH : Délétion 17p et 11q23**

• **Statut mutationnel des chaînes lourdes (IgVH)**

5) Surveillance et Traitement

Surveillance des patients en abstention thérapeutique

Suivi	Modalités	Rythme
Examen clinique	Recherche de complications infectieuses et critères d'évolutivité	Tous les 6 mois voire 1/an selon évolutivité
Biologie Expression Igs monotypique FMC7	NFS avec réticulocytes	Tous les 6 mois voire 1/an selon évolutivité En cas de signes d'anémie et/ou de saignement
	Electrophorèse des protéines sériques	En cas de complication infectieuse
	Bilan d'hémolyse	En cas d'anémie

Critères d'évolutivité

Symptômes systémiques (au moins un) :

- Perte de poids $\geq 10\%$ dans les 6 derniers mois.
- Fièvre $> 38^\circ\text{C}$ pendant 2 semaines ou plus, sans preuve d'infections.
- Sueurs nocturnes sans preuve d'infections.
- Fatigue significative.

Syndrome tumoral volumineux :

- Splénomégalie volumineuse ($> 6\text{ cm}$ de débord sous costal) ou progressive.
- Adénopathie volumineuse ($> 10\text{ cm}$) ou rapidement progressive, ou symptomatique, ou hépatomégalie.

Hyperlymphocytose progressive avec :

- Une augmentation $> 50\%$ sur 2 mois.
- ou un temps de doublement des lymphocytes < 6 mois.

Insuffisance médullaire progressive ; apparition ou aggravation :

- d'une anémie,
- ou d'une thrombocytopénie.

Anémie hémolytique auto-immune et/ou thrombopénie

Indications d'un traitement spécifique

Tous les patients ayant une LLC ne seront pas nécessairement traités. En effet, 1/3 des patients n'auront jamais de traitement. Le risque de traiter un patient à un stade précoce est celui de favoriser l'émergence et la progression de sous-clones résistants. Seuls les patients des stades Binet B et C et les patients présentant des critères d'évolutivité seront traités.

Lymphocytose B Monoclonale MBL : Entité nouvelle OMS 2016

1) Critères diagnostiques

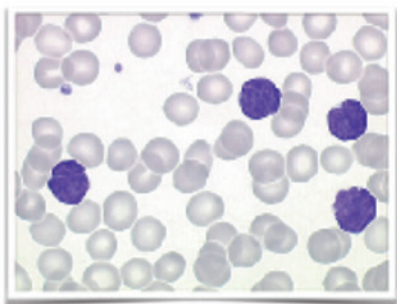
- La lymphocytose B Monoclonale correspond à une lymphocytose clonale B inférieure à 5 G/L de phénotype LLC, LLC atypique, ou non LLC (CD5-). Il ne doit pas y avoir de signes cliniques ou biologiques permettant de poser un diagnostic de lymphome B, ni de maladie auto-immune ou infectieuse.
- La grande majorité de ces clones B partage le phénotype et les anomalies cytogénétiques courantes de la leucémie lymphoïde chronique (LLC), dont elle est un précurseur obligatoire.
- Une MBL peut être détectée chez 3 % de la population générale.

2) Suivi

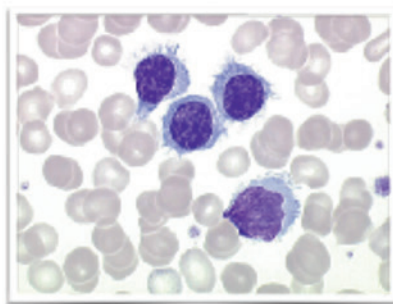
	MBL de faible nombre	MBL de nombre élevé	MBL non LLC
Nombre absolu de Lymphocytes B	$< 0,5\text{ G/L}$	$> 0,5\text{ G/L}$	-
Progression vers une LLC avec indication thérapeutique	Exceptionnelle	1 à 2% / an	-
Suivi	Non conseillé	Annuel	Tous les 6 à 12 mois

Autres lymphoproliférations néoplasiques avec dissémination sanguine

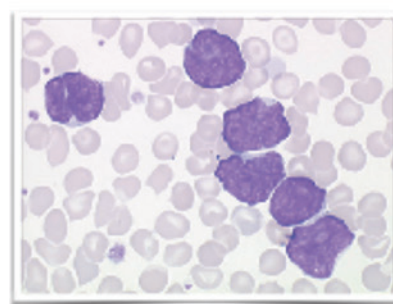
Le lymphome à cellules de la zone du manteau, le lymphome folliculaire, le lymphome de la zone marginale splénique, le lymphome lymphoplasmocytaire, la macroglobulinémie de Waldenström, la leucémie à tricholeucocytes, les leucémies à grands lymphocytes granuleux, le syndrome de Sézary sont d'autres entités pour lesquelles une dissémination sanguine va pouvoir être observée (avec une fréquence variable, soit dès le diagnostic, dont elle peut représenter alors le mode de révélation, soit au décours de l'évolution, traduisant souvent la progression de la maladie). Selon les entités considérées, cette phase de dissémination sanguine donne lieu parfois à une hyperlymphocytose qui peut être très modérée à majeure.



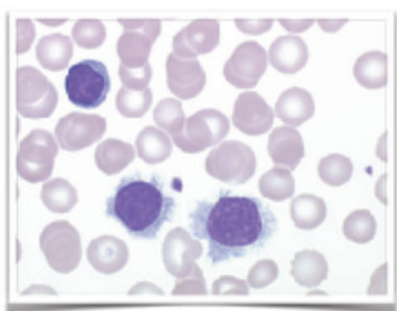
Lymphome folliculaire



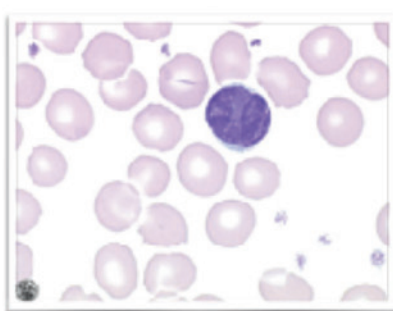
Leucémie splénique à lymphocytes villos



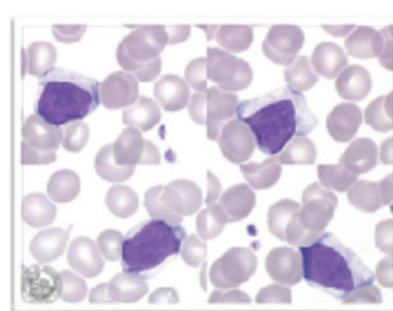
Lymphome du manteau



Leucémie à tricholeucocytes



Syndrôme de Sézary



Leucémies à LGL

Remerciements aux Dr Doncker (Hématologue à la clinique de Cesson Sévigné),
Dr Grulois (Hématologue au CH de Saint-Malo) et Dr Goustille (Biologiste au CH de St Malo)

Recommandations 2012 de la SFH pour le diagnostic, le traitement et le suivi de la Leucémie Lymphoïde Chronique.
HAS Juin 2011 : Leucémie lymphoïde chronique
Classification OMS 2016 des tumeurs à cellules B matures, T matures, NK, histiocytaires et maladie de Hodgkin.