



Cas clinique présenté et expertisé par :

Dr Sylvie COITO
Médecin spécialiste en Biologie
Laboratoires Ketterhill

K-KLINIK-4

UNE LYMPHOCYTOSE À EXPLORER

Anamnèse

Un homme de 88 ans vient faire un bilan de routine. L'examen clinique révèle des ganglions aux niveaux cervical et axillaire.

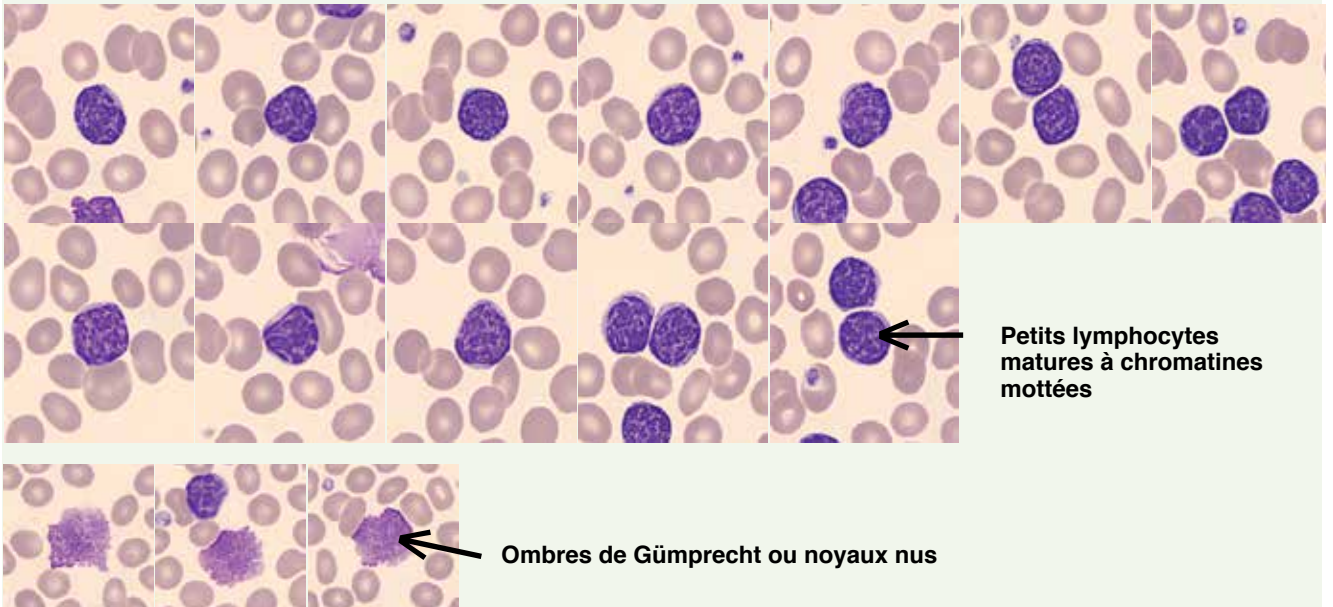
Biologie :

Le bilan biologique montre :

NFS

Leucocytes :	143, 510 G / L	MCV :	89.0 fL	Monocytes :	1,580 G / L
Erythrocytes :	3,65 T / L	Plaquettes :	136 G / L	Eosinophiles :	0,720 G / L
Hémoglobine :	10,8 g / dL	Neutrophiles :	5,170 G / L	Basophiles :	0 G / L
Hématocrite :	32,5 %	Lymphocytes :	136,050 G / L		

Le frottis



- 1- Quel est le diagnostic évoqué devant les résultats de la NFS et du frottis sanguin ?
- 2- Quelles analyses sont à réaliser pour confirmer le diagnostic ?
- 3- Est-il nécessaire de réaliser d'autres analyses ?
- 4- Quel est le stade précédant la LLC ?
- 5- Quels sont les risques et les complications des LLC ?
- 6- Quels sont les facteurs pronostiques de la LLC ?
- 7- Dans quels cas doit-on traiter une LLC ?
- 8- Doit-on traiter ce patient ?
- 9- Quel est le bilan à demander avant mise en place d'un traitement ?

1- Quel est le diagnostic évoqué devant les résultats de la NFS et du frottis sanguin ?

La NFS montre une lymphocytose importante accompagnée d'une légère bicytopenie.

Le frottis sanguin montre des cellules lymphoïdes de petites tailles avec un noyau entouré d'un anneau de cytoplasme peu étendu, de contours réguliers.

Le cytoplasme est homogène faiblement basophile et dépourvu de granulations. Le rapport nucléocytoplasmique est élevé.

Le noyau présente des renforcements sombres nettement séparés par des espaces plus clairs donnant l'impression de mottes chromatiniennes, les nucléoles ne sont pas, ou peu, visibles.

Des cellules lymphoïdes de plus grande taille, des cellules atypiques clivées ou prolymphocytaires (< 10%) sont parfois présentes. On observe fréquemment des noyaux nus (ombres de Gümprécht) qui sont des noyaux nus des lymphocytes qui fragilisés éclatent lors de l'étalement.

La cytologie est très en faveur d'une Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC).

La définition d'une LLC est une lymphocytose sanguine chronique persistant plus de 3 mois avec plus de 5 G / L de lymphocytes B CD19+ dans le sang.

2- Quelles analyses sont à réaliser pour confirmer le diagnostic ?

Le diagnostic s'effectue par immunophénotypage lymphocytaire, se réalisant en cytométrie en flux (CMF) sur sang total EDTA et se base sur le **calcul d'un score de Matutes aussi appelé score RMH (Royal Marsden Hospital)**. Ce score est calculé en fonction de l'expression de différents marqueurs :

Antigène	Attribuer 1 point si	0 point si
CD5	+	-
CD23	+	-
CD22 (ou CD79b)	Faible expression	Expression non faible
FMC7	-	+
Ig de surface	Faible expression	Expression non faible

La confirmation du diagnostic nécessite un score de Matutes $\geq 4 / 5$.

Un score strictement inférieur à 3 oriente vers un autre syndrome lymphoprolifératif B (SLPB). Un score ambigu à 3 nécessite de rechercher un diagnostic différentiel à l'aide d'un phénotypage complet évaluant d'autres marqueurs membranaires, voire d'une biopsie ganglionnaire.

La CMF permettra de faire une différence entre LLC et un autre syndrome lymphoprolifératif B présentant une phase circulante. Il est à la fois indispensable et suffisant pour faire le diagnostic.

L'appartenance des lymphocytes à la lignée B est déterminée par l'expression des marqueurs pan B CD19, CD20, et CD22. Le CD20 et le CD22 sont exprimés plus faiblement dans la LLC que dans les autres types de SLPB. Ces lymphocytes sont dits monoclonaux car ils ne possèdent qu'un seul type de chaînes légères des immunoglobulines à leur surface (slg) : kappa ou lambda. Ces slg, qui constituent le récepteur pour l'antigène (BCR) sont en densité plus

faible sur les cellules de LLC que sur les lymphocytes normaux. L'antigène pan-T CD5 et le marqueur d'activation des lymphocytes B, CD23 sont également présents de façon quasi constante sur les cellules de LLC.

3- Est-il nécessaire de réaliser d'autres analyses ?

Il n'est pas nécessaire de faire d'autres analyses spécialisées telles que biopsie ganglionnaire ou myélogramme qui montreraient une infiltration par des lymphocytes ayant une morphologie proche de ceux du sang. La biopsie montrerait une disparition de l'architecture ganglionnaire normale, l'oblitération des sinus et une infiltration diffuse de petits lymphocytes.

En revanche, il peut être utile de demander :

- Electrophorèse des protéines sériques à la recherche d'une hypogammaglobulinémie
- Un bilan d'hémolyse, test de Coombs direct à la recherche d'une anémie hémolytique auto-immune

4- Quel est le stade précédant la LLC ?

Parfois, on détecte de manière fortuite une **population clonale < 5 G / L**, on parle de lymphocytose B monoclonale (MBL). La MBL est une anomalie 100 fois plus fréquente que la LLC, dont la fréquence augmente nettement avec l'âge. Toutes les LLC sont précédées par une étape de MBL en revanche, toute MBL n'évolue pas vers une LLC. Le risque d'évolution est de 1% par année. Le vieillissement, la restriction du répertoire lymphocytaire B et son exposition répétée à des stimulations antigéniques peuvent expliquer une apparition de clones B non pathologiques

Elle est observée surtout après 40-50 ans chez 3 % des patients sans anomalies de la numération et chez 13 % des patients ayant au moins un membre de la fratrie ayant une LLC ou un LNH.

5- Quels sont les risques et les complications des LLC ?

Complications infectieuses

Les LLC provoquant un déficit immunitaire acquis (cellulaire et humoral), les complications infectieuses sont fréquentes. Elles nécessitent une prise en charge vaccinale rigoureuse et peuvent nécessiter une substitution par immunoglobulines polyvalentes. Elles représentent la 1^{re} cause de mortalité chez ces patients.

Le risque infectieux est majoré par l'utilisation de traitements efficaces mais très immunosuppresseurs comme la Fludarabine

L'hypogammaglobulinémie est le 1^{er} déficit immunitaire décrit au cours de la LLC et reste le plus fréquent. L'incidence de l'hypogammaglobulinémie est d'environ 25 % au diagnostic, et après 10 ans de suivi, elle atteint plus de 50 % chez les patients non traités et 85 % chez les patients traités.

Insuffisance médullaire : anémie, thrombopénie, neutropénie

Complications auto-immunes

Des phénomènes auto-immuns, peuvent survenir, le plus fréquent est l'AHAI, qui survient chez 5 à 10 % des patients au cours de l'évolution. La thrombopénie immunologique est moins fréquente chez 1 à 5 % des patients.

Le traitement de 1^{re} intention repose sur la corticothérapie

- Anémie hémolytique auto-immune (AHAI)
- Thrombopénie auto-immune (PTAI)
- Association AHAI + PTAI = syndrome d'Evans
- Parfois une érythroblastopénie auto-immune (rare)

Risque d'évolution vers une leucémie prolymphocytaire (de Galton) : rare mais peut survenir d'emblée. Elle se définit par une hyperleucocytose avec $\geq 55\%$ de prolymphocytes et par score de Matutes < 3 . Son pronostic est péjoratif.

Risque d'évolution vers un syndrome de Richter, très rare et de mauvais pronostic, il s'agit d'un lymphome B à grandes cellules de haut grade de malignité. Il se présente par une altération de l'état général, et l'évolution est rapidement fatale (médiane de survie < 1 an) avec chimiorésistance fréquente.

6- Quels sont les facteurs pronostiques de la LLC ?

Marqueur pronostique	Pronostic meilleur	Pronostic défavorable
Sexe	Féminin	Masculin
Âge	< 70 ans	> 70 ans
Stade de Binet	1	2 ou 3
Lymphocytose (G / L)	< 12	> 12
Temps de doublement de la Nb lymphocytaire	> 1 an	< 1 an
Nb d'ombres de Gumprecht sur frottis sanguin	$> 30 \%$	$< 30 \%$
Bêta-2 microglobuline	Basse	Élevée
LDH	N	Élevée
Nb de Ly B en CMF (G / L)	< 11	> 11
Nb de Ly B CD38 +	$< 20 \%$	$> 20 \%$
Nb de Ly B ZAP 70+	$< 20 \%$	$> 20 \%$
FISH interphasique	Del(13q)	Del(11q) ou del(17p)
Statut mutationnel IgVH	Muté	Non muté
MiR-181b	Taux normal	Taux faible
Gène NOTCH	Non muté	Muté (4-10% pts)
Gène SF3B1	Non muté	Muté (15 % pts)

Les facteurs d'effet pronostique indépendant sur la survie globale des patients sont :

	Hazard ratio
Anomalie 17p	3,4
Anomalie 11q	2,3
Bêta-2 micro $> 3,5$ mg / L	2,5
IgVH non muté	2,4
Temps de doublement des Ly < 12 mois	1,8
Âge > 60 ans	1,9

7- Dans quels cas doit-on traiter une LLC?

C'est le caractère symptomatique ou évolutif de la LLC qui va poser l'indication thérapeutique selon les critères iWCLL de 2008 et la classification de Binet (stade B et C).

Critères de maladie active selon iWCLL : maladie active

- Insuffisance médullaire avec apparition / aggravation progressive de cytopénies
- Splénomégalie symptomatique, progressive ou volumineuse (> 6 cm de débord costal)
- Syndrome tumoral symptomatique, progressif et volumineux (> 10 cm de plus grand axe)
- Lymphocytose progressive avec un temps de doublement de moins de 6 mois (< 6 mois) ou une augmentation de plus de 50% en 2 mois.
- Cytopénie auto-immune ne répondant pas à la corticothérapie
- Signes généraux :
 - Perte $> 10 \%$ du poids en moins de mois
 - Fatigue avec ECOG ≥ 2
 - Température $\geq 38^\circ\text{C}$ depuis plus de 2 semaines
 - Sueurs nocturnes depuis plus d'un mois sans signe infectieux

8- Doit-on traiter ce patient ?

Le patient présente une LLC de stade A (Hb ≥ 10 g / dl, plaquettes ≥ 100 G / L, < 3 aires ganglionnaires).

Il ne présente aucun critère de maladie symptomatique tel que défini par l'iWCLL. La lymphocytose > 100 G / l ne représente pas un critère de traitement en l'absence de cinétique rapide, comparativement aux hémogrammes antérieurs (temps de doublement lymphocytaire < 6 mois).

Un tiers des patients diagnostiqués avec une LLC n'aura jamais d'indication à un traitement tout au long du suivi en raison d'une maladie non symptomatique ou non ou peu évolutive.

L'attitude ici est donc celle d'une surveillance clinique et biologique tous les 4 à 6 mois selon l'évolution clinique et biologique.

L'imagerie systémique n'est pas recommandée dans la surveillance.

9- Quel est le bilan à demander avant mise en place d'un traitement ?

Il est nécessaire de demander une analyse cytogénétique (analyse en hybridation in situ en fluorescence (FISH)) et une recherche de mutation TP53 afin d'identifier les 10 % de patients porteurs de cette anomalie avant tout traitement, qui ne seront pas sensibles à la chimiothérapie et qui devront recevoir une thérapie ciblée.