

Lymphocytoses B monoclonales : anomalies asymptomatiques ou stade pré-tumoral

Monoclonal B-cell lymphocytosis: asymptomatic condition or pretumoral stage

Aurore Keutgens
Jacques Foguene
André Gothot
Françoise Tassin

Laboratoire d'hématologie,
CHU de Liège, Belgique
<A.Keutgens@chu.ulg.ac.be>

La leucémie lymphoïde chronique (LLC) est la leucémie la plus fréquente chez les adultes dans les pays occidentaux, puisqu'elle représente 30 % des leucémies et 10 % des hémopathies malignes.

Les critères de diagnostic ont évolué au fil des années, notamment grâce aux progrès technologiques en cytométrie de flux. En effet, dans les années 1990, le score immunophénotypique de Catovsky-Matutes [1], établi sur 5 points et attribuant 0 ou 1 point aux antigènes CD5, CD23, CD22, FMC7, CD79b, kappa/lambda en fonction de leur négativité ou positivité, a permis de différencier les LLC des autres syndromes lymphoprolifératifs B. La classification du NCI établie en 1996 incluait, d'une part, un immunophénotype caractéristique selon le score de Catovsky-Matutes et, d'autre part, une lymphocytose totale absolue supérieure à 5 000 cellules/ μ L dans les critères diagnostiques. Ces critères ont été revus en 2008 par l'IWCLL et requièrent à présent une lymphocytose B absolue supérieure à 5 000 cellules/ μ L, en combinaison d'un phénotype LLC. Actuellement, les laboratoires cliniques disposent de cytomètres permettant l'application de protocoles d'immunophénotypage de 8 à 10 couleurs, ce qui permet de rechercher des lymphocytes B clonaux à de très faibles fréquences (sensibilité 0,01 %). On constate dès lors une augmentation importante du nombre de patients diagnostiqués avec des lymphocytoses B monoclonales inférieures à 5 000/ μ L, qui ne répondent donc pas aux critères de diagnostic de LLC selon l'IWCLL. En 2005,

Marti *et al.* proposent donc le terme de lymphocytose B monoclonale ou MBL [2].

Les lymphocytoses B monoclonales sont définies comme des conditions asymptomatiques caractérisées par la présence dans le sang périphérique, depuis plus de 3 mois, d'une population B monoclonale soit avec un rapport kappa/lambda > 3 : 1 ou < 0,3 : 1, soit avec plus de 25 % des lymphocytes B n'exprimant pas ou faiblement des immunoglobulines de surface, soit présentant un phénotype typique d'une pathologie lymphomateuse B. Dans tous les cas, la lymphocytose B absolue est inférieure à 5 000 cellules/ μ L et caractérisée par l'absence de signes cliniques (lymphadénopathies, organomégalie), de symptômes d'une pathologie lymphoproliférative B (fièvre, perte de poids, sueurs nocturnes) et de pathologies auto-immunes ou infectieuses associées. Par contre, une paraprotéine peut être présente ou associée à une MBL et doit être évaluée indépendamment [2].

La prévalence des MBL dans la population adulte est comprise entre 0,14 et 14,3 %, selon une revue récente de la littérature [3]. Elle dépend d'une part, de la population étudiée et, d'autre part, de la sensibilité de la technique de cytométrie en flux utilisée pour détecter les clones lymphocytaires B. Globalement, la prévalence est 100 fois supérieure à la prévalence de la LLC qui est comprise entre 0,02 et 0,06 %. La prévalence des MBL augmente avec l'âge et tout comme dans la LLC, le rapport homme/femme est d'environ 2:1.

La majorité des MBL présentent un phénotype de leucémie lymphoïde chronique et sont nommées « CLL-like MBL ». Les CLL-like MBL présentent donc un score de Catovsky-Matutes de 3 à 5 points et les mêmes

Tirés à part : A. Keutgens

anomalies chromosomiques que la LLC. Le diagnostic différentiel entre CLL-like MBL, LLC et lymphome lymphocytaire (SLL, *small lymphocytic lymphoma*) est basé sur la lymphocytose B absolue dans le sang périphérique et l'examen physique du patient. Un SLL est caractérisé par une lymphocytose B absolue inférieure à 5 000/ μ L, tout comme dans les cas de CLL-like MBL, et par la présence d'adénopathies et/ou d'une hépatosplénomégalie contrairement aux CLL-like MBL. Quant à la LLC, la lymphocytose B absolue est toujours supérieure à 5 000/ μ L et peut être éventuellement, mais pas systématiquement, accompagnée d'adénopathies et/ou d'hépatosplénomégalie.

Parmi les CLL-like MBL, on distingue les « low-count CLL-like MBL » avec lymphocytose B absolue normale (< 500 cellules/ μ L) et généralement moins de 10 % de cellules B monoclonales et les « clinical CLL-like MBL » qui présentent une lymphocytose B absolue augmentée (> 500 cellules/ μ L) et habituellement plus de 90 % de cellules B monoclonales. Les « low-count CLL-like MBL » présentent un risque négligeable de progression, n'ont pas de risque accru d'infections ou de mortalité et ne requièrent pas de suivi spécifique. Par contre, les « clinical CLL-like MBL » ont un risque de progression en LLC nécessitant un traitement, de 1 à 2 % par an, un risque accru d'infections et de mortalité et nécessitent un suivi annuel par un hématologue [4].

À côté des CLL-like MBL, les lymphocytoses monoclonales peuvent exprimer d'autres phénotypes et sont nommées « atypical MBL » en cas d'expression de l'antigène CD5 (score de Catovsky-Matutes : 1-2 points) et « non-CLL-like MBL » en cas d'absence du CD5 (score

de Catovsky-Matutes : 0-2 points). Leur pronostic est moins favorable que celui des CLL-like MBL et leur mise au point nécessite d'exclure un lymphome non-hodgkinien par une recherche d'anomalies cytogénétiques, une biopsie de moelle osseuse et un CT-scan. Ces patients doivent également être suivis plus régulièrement par un hématologue.

En conclusion, lors de la découverte, souvent fortuite, d'une lymphocytose B monoclonale, la prise en charge sera étroitement dépendante non seulement de la numération précise des cellules clonales, mais également de leur immunophénotype. Le laboratoire a la responsabilité de différencier sans ambiguïté les anomalies asymptomatiques des proliférations pré-tumorales.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt en rapport avec cet article.

Références

1. Matutes E, Owusu-Ankomah K, Morilla R, Garcia Marco J, Houlihan A, Que TH, *et al.* The immunological profile of B-cell disorders and proposal of a scoring system for the diagnosis of CLL. *Leukemia* 1994 ; 8 : 1640-5.
2. Marti GE, Rawstron AC, Ghia P, Hillmen P, Houlston RS, Kay N, *et al.* Diagnostic criteria for monoclonal B-cell lymphocytosis. *Br J Haematol* 2005 ; 130 : 325-32.
3. Mowery YM, Lanasa MC. Clinical aspects of monoclonal B-cell lymphocytosis. *Cancer Control* 2012 ; 19 : 8-17.
4. Rawstron AC. Monoclonal B Cell Lymphocytosis – What does it really mean ? *Curr Hematol Malig Rep* 2013 ; 8 : 52-9.