

LYMPHOPROLIFERATIONS B MATURES (typage)

DEFINITION

Les proliférations B matures sont des affections malignes touchant le tissu lymphoïde B. Elles appartiennent à la grande famille des lymphomes B (lymphomes malins non Hodgkinien). Elles sont caractérisées par une phase leucémique (c'est-à-dire un passage dans le sang) d'une population B monoclonale. Le chef de file des ces affections est la leucémie lymphoïde chronique (LLC).

La classification actuelle des néoplasies lymphocytaires B matures est la classification WHO (*World Health Organisation*), revue en 2008, dans laquelle les différentes entités sont reconnues par leur aspect morphologique, immunophénotypique, cytogénétique et génétique.

Néoplasies lymphocytaires B matures	Fréquence (si > à 5 % de l'ensemble des lymphomes)
- leucémie lymphoïde chronique / lymphome lymphocytique	6,7 %
- leucémie prolymphocytaire B	
- lymphome lymphoplasmocytaire / macroglobulinémie de Waldenström	
- lymphome à cellules du manteau	6 %
- lymphome folliculaire	22 %
- lymphome de la zone marginale ganglionnaire	
- lymphome de la zone marginale extranodal (lymphome de type MALT)	7,6 %
- lymphome de la zone marginale splénique (± lymphocytes villeux)	
- leucémie à tricholeucocytes	
- myélome plasmocytaire / plasmocytome	
- lymphome diffus à grandes cellules B <ul style="list-style-type: none"> • lymphome à grandes cellules B du médiastin • lymphome B intravasculaire • lymphome des séreuses 	30,6 %
- lymphome / leucémie de Burkitt	

BIOPATHOLOGIE

■ PROLIFERATIONS B MATURES A PRESENTATION LEUCEMIQUE PREDOMINANTE

■ La leucémie lymphoïde chronique B (LLC-B)

La LLC-B est la plus fréquente des leucémies de l'adulte dans les pays industrialisés, en dehors du continent asiatique où elle est rare. Son incidence est de 2,7 pour 10⁵ individus aux Etats-Unis et en Europe.

Aspect cytologique : dans le sang périphérique s'accumule une population monomorphe de petits lymphocytes (hyperlymphocytose supérieure à 5 x 10⁹/L pendant plusieurs mois), à rapport nucléocytoplasmique élevé ; le cytoplasme est peu abondant, pâle ou légèrement basophile, à contour régulier; le noyau est rond, constitué de blocs de chromatine foncée, séparés par des espaces clairs et étroits; le nucléole n'est pas visible. Quelques cellules à noyau irrégulier ou encoché peuvent parfois être observées. La présence de cellules abimées et des noyaux nus (ombres de Gumprecht) est la règle.

Dans certains cas, la population lymphocytaire est plus hétérogène avec la présence de cellules de plus grande taille, à rapport nucléocytoplasmique plus faible, à noyau excentré, moins motté et contenant un volumineux nucléole caractéristique du prolymphocyte. Le pourcentage de ces cellules n'excède pas 55 %, sinon il s'agit par définition d'une leucémie prolymphocytaire B.

Aspect clinique : la découverte de la maladie est fortuite dans la majorité des cas, à l'occasion d'un hémogramme montrant une hyperlymphocytose, chez un adulte en bonne santé apparente (*sex ratio*: 2 hommes/1 femme). Un tiers des patients ont moins de 60 ans au diagnostic. Parfois, c'est la découverte d'adénopathies ou d'une splénomégalie lors d'un examen clinique systématique qui conduit à l'hémogramme et au diagnostic.

Évolution : une proportion non négligeable de malades est stable pendant plusieurs années. Cependant, l'évolution habituelle est une augmentation progressive de la masse tumorale à un rythme très variable d'un patient à l'autre. La recherche de facteurs pronostiques a tenté de lever l'incertitude sur l'évolution, dont dépendent les indications thérapeutiques. Le pronostic est établi sur des bases cliniques et hématologiques (adénopathies, splénomégalie, lymphocytose, hémoglobine et plaquettes) qui ont été intégrées dans les classifications de Rai (1975) et de Binet (1981). Actuellement on prend également des facteurs pronostics génomiques et cytogénétiques : mutation des gènes codant pour la partie variable des chaînes lourdes des immunoglobulines (IgVH) et anomalies caryotypiques (délétions 17p, 11 q, 13 q).

L'évolution de la LLC est marquée par des complications dont les plus fréquentes sont des accidents infectieux, liés à un déficit immunitaire ou à une insuffisance médullaire, des cytopénies auto-immunes (touchant surtout les hématies et aussi les plaquettes). Un risque grave est la transformation en lymphome à grandes cellules (syndrome de Richter).

A côté de la LLC-B existe le lymphome lymphocytique ; ces deux pathologies sont considérées comme des présentations cliniques d'une même maladie. Le lymphome lymphocytique est une LLC qui reste localisé au ganglion et qui ne diffuse pas ou très peu dans le sang.

■ La leucémie polylmphocytaire B (LPL-B)

La LPL-B représente moins de 1 % des hémopathies lymphoïdes matures B.

Aspect cytologique : l'hyperlymphocytose est habituellement importante (environ $100 \times 10^9/L$). Les polylmphocytes B sont présents dans le sang (au moins 55 % des cellules lymphoïdes), la moelle osseuse et la rate. Ce sont des cellules de grande taille, possédant un noyau à la chromatine non mottée, un volumineux nucléole et un rapport nucléocytoplasmique bas.

Aspect clinique : dans plus de 80 % des cas, les patients présentent une splénomégalie palpable, et peu ou pas d'adénopathie(s).

Évolution : la LPL-B a une évolution rapide ; Il s'agit d'un lymphome agressif de haut grade de malignité.

■ La leucémie à tricholeucocytes (LT)

La LT représente 2 % de l'ensemble des leucémies.

Aspect cytologique : les cellules lymphoïdes tumorales, tricholeucocytes, peuvent être rares sur le frottis sanguin ; ce sont des cellules de grande taille, avec un noyau souvent excentré, ovale ou arrondi, un cytoplasme étendu faiblement basophile avec de fines projections cytoplasmiques. L'hémogramme montre une pancytopenie, parfois seulement une neutropénie, une monocytopenie, une thrombopénie ou une anémie parfois macrocytaire.

Aspect clinique : la LT est observée plus fréquemment chez l'homme (8 fois sur 10) à partir de 50 ans. Cette leucémie peut être découverte à l'occasion d'un hémogramme systématique ou devant une asthénie. La LT peut être révélée plus rarement par des infections responsables de fièvre prolongée ou des manifestations hémorragiques secondaires à une thrombopénie, ou encore par des signes cliniques d'anémie. Dans trois quarts des cas, les patients présentent une splénomégalie sans adénopathie superficielle.

Évolution : il existerait une augmentation du risque de cancer secondaire : myélome multiple ou leucémie à grands lymphocytes granuleux.

■ LYMPHOMES A CELLULES B MATURES (GANGLIONNAIRES ET EXTRA-GANGLIONNAIRES) AVEC PRÉSENTATION HÉMATOLOGIQUE

La diffusion sanguine de ces lymphomes est fréquente, avec hyperlymphocytose.

La prolifération est constituée de cellules lymphoïdes de taille petite ou moyenne à noyau irrégulier.

■ Le lymphome folliculaire

Aspect cytologique : la dissémination sanguine de ce lymphome est rare au diagnostic, qui est alors basé sur la biopsie ganglionnaire. La tumeur est constituée de cellules lymphoïdes B centrofolliculaires petites (centrocytes) et/ou grandes (centroblastes) ;

Aspect clinique : le lymphome folliculaire est un lymphome indolent, survenant généralement chez l'adulte entre 55 et 60 ans, avec une prédominance masculine modérée. Il se révèle habituellement par des adénopathies superficielles disséminées, rarement des atteintes cutanées ou digestives. L'état clinique du patient est conservé.

Évolution : le risque évolutif majeur est la transformation en lymphome diffus à grandes cellules B.

■ Le lymphome à cellules du manteau

Aspect cytologique : la diffusion sanguine de ce lymphome est relativement fréquente, avec souvent mais pas toujours une nette hyperlymphocytose. La prolifération est constituée de cellules lymphoïdes de taille moyenne à grande au noyau irrégulier.

Aspect clinique : ce lymphome, qui survient souvent chez des sujets de plus de 60 ans, est dans la plupart des cas d'emblée généralisé, avec adénopathies disséminées, splénomégalie fréquente et signes généraux.

Évolution : ce syndrome lymphoprolifératif chronique est agressif, avec une résistance progressive à la chimiothérapie et une médiane de survie inférieure à 3 ans.

■ Les lymphomes de la zone marginale

Le lymphome de la zone marginale classique

Aspect cytologique : l'envahissement sanguin est fréquent, mais souvent faible, sans hyperlymphocytose. L'absence de caractéristique cytologique rend la distinction difficile avec les autres entités : lymphome lymphocytaire/LLC, lymphome folliculaire et lymphome du manteau.

Aspect clinique : les patients présentent habituellement une splénomégalie clinique ou échographique.

Évolution : elle est longtemps indolente.

Le lymphome splénique à lymphocytes villeux (SL VL)

Aspect cytologique : l'hémogramme montre dans les trois quarts des cas une lymphocytose absolue chronique supérieure à $4 \times 10^9/L$ et la présence, en pourcentage variable (supérieur à 20 % pour certains auteurs), de cellules lymphoïdes (cellules villeuses) avec une chromatine dense et des villosités polaires. Une anémie et une thrombopénie sont possibles. Il existe une atteinte nodulaire splénique de la pulpe blanche et éventuellement de la pulpe rouge.

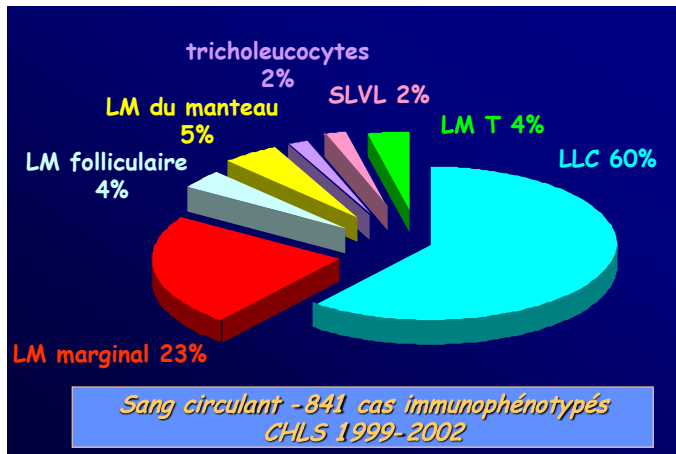
Aspect clinique : cette hémopathie du sujet de plus de 60 ans se caractérise par une volumineuse splénomégalie sans adénopathie.

Évolution : la survie est relativement longue (médiane de 5 à 10 ans), mais sans rémission complète prolongée.

Le lymphome de la zone marginale ganglionnaire et le lymphome du MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses).

L'envahissement sanguin est rare, voire exceptionnel pour le second, au moment du diagnostic.

Fréquence relative des SLP B dans le sang



INDICATIONS

La recherche d'une prolifération B mature est le plus souvent réalisée devant une hyperlymphocytose persistante, accompagnée ou non d'adénopathies et/ou de splénomégalie.

RECOMMANDATIONS PREANALYTIQUES

■ PRELEVEMENT – CONSERVATION - TRANSPORT

Le prélèvement est réalisé sur tube EDTA. Si l'analyse est transmise, il convient d'adresser 10 ml de sang total EDTA dans les 24 heures suivant le prélèvement, ainsi que le résultat de la numération-formule sanguine réalisée le jour de la ponction veineuse.

Se reporter au référentiel des examens de biologie médicale Biomnis en ligne pour les conditions précises de prélèvement et conservation-transport.

■ QUESTIONS A POSER AU PATIENT

Avez-vous des globules blancs élevés ? Si oui, depuis combien de temps ?

Avez-vous des ganglions palpables ?

Ressentez-vous une pesanteur sous les côtes, à gauche ?

Etes-vous fatigué ?

METHODES DE DOSAGE

L'identification d'une prolifération lymphoïde B mature utilise un panel d'anticorps monoclonaux identifiant les populations B matures normales (CD19, CD20) et pathologiques (CD5, CD23, FMC7, CD10...). Le principe général de marquage lymphocytaire est le même pour tous les anticorps monoclonaux testés : incubation du sang total avec l'anticorps monoclonal et lyse des

globules rouges. Les suspensions leucocytaires sont analysées par un cytomètre en flux, après avoir créé une région d'intérêt autour de la population lymphoïde.

INTERPRETATION

Les phénotypes des hémopathies lymphoïdes chroniques B sont les suivants (d'après H. Merle-Béral) :

marqueurs	LLC	LPL	HCL	SLVL	MCL	FL	MZL
intensité /lg surface	faible	forte	forte	moyenne	forte	moyenne / forte	moyenne / forte
CD19	+	+	+	+	+	+	+
CD5	+	+/-	-	+/-	+	-	-
CD23	+	-	-	+/-	-	+/-	-
CD10	-	+/-	-	-	-	+/-	-
CD22	-	+	+	+	+	+	+
CD79b	-	+	+	+	+	+	+
CD25	+/-	-	+	-	-	+/-	+/-
CD11c	+/-	-	+	+	-	+/-	+/-
CD103	-	-	+	-	-	-	-

LLC : leucémie lymphoïde chronique

LPL : leucémie prolymphocytaire

HCL : leucémie à tricholeucocytes marginale

SLVL : lymphome splénique à lymphocytes villex

MCL : lymphome du manteau

FL : lymphome folliculaire

MZL : lymphome de la zone marginale

En ce qui concerne la LLC, la positivité ou la négativité des marqueurs immunologiques, auxquels on attribue des points, permettent de définir le score de Matutes en additionnant les points obtenus selon les règles suivantes :

marqueurs	points	
	1	0
intensité lg surface	faible	Modérée / forte
CD5	+	-
CD23	+	-
FMC7	-	+
CD79b / CD22	Faible / -	Modérée / forte

La LLC se définit par un score de Matutes égal ou supérieur à 4. Un score de 3 correspond généralement à une « LLC atypique ». Les scores inférieurs à 3 permettent de caractériser les autres syndromes lymphoprolifératifs chroniques B. Un score inférieur à 3 exclut formellement le diagnostic de LLC.

Certains marqueurs phénotypiques (comme le CD38) pourraient avoir une implication pronostique mais toutes les données à leur sujet ne sont pas univoques.

POUR EN SAVOIR PLUS

■ Merle-Béral H., *Leucémie lymphoïde chronique: biologie et pronostic*, RFL, 2006 ; 379 :37-43.

■ Nguyen-Khac F., *Leucémie prolymphocytaire B*, RFL, 2006 ; 379:45-47.

- Roussel M., Malet M., Troussard X., *Leucémie à tricholeucocytes*, RFL, 2006; 379:49-54.
 - Roussel M., Malet M., Troussard X., *Lymphome splénique à lymphocytes villeux*, RFL, 2006; 379:55-60.
 - Felman P., *Présentation hématologique des lymphomes à cellules B matures (ganglionnaires et extra-ganglionnaires)*, RFL, 2006; 379:61-72.
 - Brouet J.C., Leporrier M., *Leucémie lymphoïde chronique*, Editions John Libbey Eurotext, 2003.
 - Molina T., Diebold J., Audouin J., *Classification des lymphomes*, Rev. Prat., 2002; 52:951-958.
-