



ROYAUME DU MAROC
UNIVERSITE SIDI MOHAMMED BEN ABDELLAH
FACULTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE
FES



**LE LYMPHOME DE HODGKIN NODULAIRE A PREDOMINANCE
LYMPHOCYTAIRE OU PARAGRANULOME HODGKINIEN DE
POPPEMA ET LENNERT: A PROPOS DE 105 CAS DU CHU DE
BORDEAUX**

MEMOIRE PRESENTE PAR :

Docteur GHAOUTI Merieme

Née le 22/06/1983 à Salé

POUR L'OBTENTION DU DIPLOME DE SPECIALITE EN MEDECINE

OPTION : ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Sous la direction de

Professeur El FATEMI Hinde

Docteur PARRENS Marie (CHU Bordeaux)

Session Octobre 2014

PLAN

PLAN -----	2
I- INTRODUCTION ET OBJECTIFS -----	5
II- HISTORIQUE ET PHYSIOPATHOGENIE -----	9
1- Historique : -----	9
2- Physiopathogénie : -----	10
III- MATERIEL ET METHODES -----	15
1- Sélection des cas et données cliniques : -----	15
2- Etude morphologique et immunophénotypique : -----	17
3- Interprétation des cas : -----	19
4- Etude de l'IgD : -----	19
5- Etude de l'Epstein-Barr virus : -----	20
6- Etude de la clonalité lymphocytaire : -----	20
RESULTATS : -----	21
1- Présentation clinique : -----	22
2- Etudes morphologique et immunophénotypique : -----	23
3- Etude de l'expression de l'IgD : -----	36
4- Etude de l'expression de l'EBV : -----	42
5- Etude de la clonalité lymphocytaire : -----	43
DISCUSSION -----	45
1- Clinique : -----	46
2- Diagnostic positif : -----	49
2-1- Morphologie : -----	49
2-2- Immunophénotype : -----	53

2-3- Etude de l'IgD :	59
2-4- Etude de l'EBV :	60
3- Diagnostics différentiels :	64
3-1- Lymphome de Hodgkin classique :	64
3-2- Lymphome B diffus à grandes cellules riche en cellules T et/ou en histiocytes :	73
3-3- Hyperplasie folliculaire avec centres germinatifs en transformation progressive :	77
4- Evolution et traitement :	81
CONCLUSION	82
BIBLIOGRAPHIE	85

I– INTRODUCTION ET OBJECTIFS

Parmi les lymphomes Hodgkiniens, la nouvelle classification OMS 2008 [1] distingue deux grandes entités (*Tableau 1*):

- le lymphome de Hodgkin classique, le plus fréquent, subdivisé en quatre sous-types morphologiques : la forme scléro-nodulaire, la forme à cellularité mixte, la forme riche en lymphocytes et la forme à déplétion lymphocytaire ;
- le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (LHNPL), anciennement dénommé paragranulome Hodgkinien de Poppema et Lennert, beaucoup plus rare, ne représentant que 5% de tous les lymphomes Hodgkiniens.

Ces deux entités sont caractérisées par la présence de cellules tumorales de grande taille, dérivées de cellules lymphoïdes B, au sein d'un environnement inflammatoire. Le LHNPL présente cependant des caractéristiques cliniques, morphologiques, phénotypiques et pronostiques particulières. C'est la forme la plus indolente de lymphome de Hodgkin et l'évolution est rarement fatale avec un taux de rémission à long terme de plus de 90% [2,3]. L'évolution est lente, avec deux aspects particuliers : la fréquence des récives après exérèse et la possibilité de transformation ultérieure en lymphome B diffus à grandes cellules [1,4].

Contrairement au lymphome de Hodgkin classique, le LHNPL peut être traité par radiothérapie seule, d'où l'intérêt d'un diagnostic précis.

Le virus Epstein Barr (EBV) est souvent mis en évidence dans les cellules de Reed Sternberg des lymphomes de Hodgkin classiques, alors qu'il est considéré toujours négatif dans le LHNPL [5]. Cette négativité de l'EBV représentait une clé pour le diagnostic différentiel entre le LHNPL et le lymphome de Hodgkin classique.

Le LHNPL peut également poser un problème de diagnostic différentiel avec d'autres lymphomes, en particulier le lymphome B diffus à grandes cellules riche en cellules T et/ou en histiocytes. La connaissance de la présentation clinique et l'analyse morphologique et immunohistochimique, notamment l'expression de l'immunoglobuline D (IgD), permettent la distinction entre ces deux lymphomes. Cette distinction est primordiale car ces deux lymphomes ont des comportements cliniques totalement différents, nécessitant des approches thérapeutiques également différentes [6].

Quelques études récentes de l'expression de l'IgD dans le LHNPL [7,8] ont suggéré qu'elle était corrélée à un sous-groupe de LHNPL présentant des caractéristiques cliniques et morphologiques particulières, et surtout un profil évolutif marqué par un taux de récurrence plus fréquent, nécessitant un suivi plus rapproché des cas de LHNPL exprimant l'IgD.

Ce travail a pour but, d'une part, de préciser et d'illustrer les particularités épidémiologiques, morphologiques et immunophénotypiques du LHNPL, afin de mieux le distinguer des autres lymphomes qui posent souvent un problème de diagnostic différentiel. Cette distinction étant capitale pour le choix thérapeutique et le suivi évolutif. Et d'autre part, de mettre en évidence l'intérêt diagnostique et pronostique de l'immunomarquage avec l'IgD en étudiant la corrélation entre son expression immunohistochimique et les profils épidémiologique, morphologique et évolutif du LHNPL.

Tableau 1 Classification de l'OMS des lymphomes (2008).

Lymphomes B	Lymphomes T
Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes B Leucémie/Lymphome Lymphoblastique avec ou sans anomalie génétique Tumeurs développées à partir des cellules B matures Leucémie lymphoïde chronique/lymphome lymphocytaire Leucémie prolymphocytaire Lymphome splénique de la zone marginale <i>Lymphomes/Leucémies spléniques inclassables (lymphomes spléniques diffus de la pulpe rouge à petits lymphocytes)^a</i> Leucémie à tricholeucocytes Lymphome lymphoplasmocytaire (et mal. de Waldenström) Myélome Maladie des chaînes lourdes (α , γ , μ) Plasmocytome solitaire osseux Plasmocytome extraosseux Lymphome extraganglionnaire de la zone marginale du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) Lymphome ganglionnaire de la zone marginale (variante : forme de l'enfant) Lymphome folliculaire (et ses variantes : lymphome folliculaire pédiatrique, lymphome primitif intestinal, autres lymphomes folliculaires extraganglionnaires, lymphomes folliculaires in situ) Lymphome centrofolliculaire primitivement cutané ^a Lymphome du manteau Lymphome B diffus à grandes cellules sans autre spécification (variantes : centroblastique, immunoblastique, anaplasique) Lymphome B riche en cellules T/histiocytes ^a Lymphome B médiastinal (thymique) Lymphome à grandes cellules primitivement cutané (type des membres) ^a Lymphome à grandes cellules du système nerveux central ^a Lymphome intravasculaire Lymphome à grandes cellules associé à une inflammation chronique ^a Granulomatose lymphomatoïde <i>Lymphome à grandes cellules EBV+ du sujet âgé^a</i> Lymphome à grandes cellules ALK ⁺ ^a Lymphome plasmoblastique Lymphome primitif des séreuses Lymphome HHV8+ associé à la maladie de Castleman multicentrique Lymphome de Burkitt Lymphome B inclassable de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Burkitt ^a Lymphome de morphologie intermédiaire entre B diffus à grandes cellules et lymphome de Hodgkin classique ^a Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation Hyperplasie plasmocytaire Prolifération de type mononucléose infectieuse Lymphoprolifération polymorphe EBV+ Prolifération monomorphe EBV+ ou EBV—	Tumeurs développées à partir des précurseurs lymphoïdes T Leucémie/Lymphome Lymphoblastique Tumeurs développées à partir des cellules T et NK matures Avec présentation le plus souvent leucémique Leucémie prolymphocytaire Leucémie/Lymphome agressive NK (EBV+) Leucémie/Lymphome de l'adulte HTLV+ Leucémie à grands lymphocytes granuleux <i>Lymphoprolifération chronique à cellules NK^a</i> Avec présentation le plus souvent ganglionnaire Lymphome T périphérique sans autre spécification Lymphome T angio-immunoblastique Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK ⁺ ^a <i>Lymphome anaplasique à grandes cellules ALK—^a</i> Avec présentation le plus souvent extraganglionnaire Lymphome T/NK extraganglionnaire de type nasal Lymphome T intestinal associé à une entéropathie Lymphome hépatosplénique Lymphoprolifération systémique EBV+ de l'enfant ^a Lymphome d'allure hydroa vacciniforme ^a Avec présentation cutanée Mycosis fungoïde Syndrome de Sézary Lymphome T sous-cutané de type paniculite Lymphoprolifération primitive cutanée CD30+ (lymphome anaplasique à grandes cellules et papuloses lymphomatoïdes) Lymphome primitif cutané gamma/delta ^a <i>Lymphome primitif cutané agressif épidermotrope CD8+^a</i> <i>Lymphome primitif cutané à cellules petites/moyennes CD4+^a</i> Syndrome lymphoprolifératif post-transplantation Prolifération monomorphe post-transplantation

^a Nouvelles entités ; en italique les entités provisoires.

*Lymphome hodgkinien à prédominance lymphocytaire
nodulaire*^a

Lymphome hodgkinien classique

Scléronodulaire

Riche en lymphocytes

À cellularité mixte

Avec déplétion lymphoïde

^a Les cellules atypiques de cette forme de lymphome hodgkinien initialement désignées variante lymphohistiocytaire des cellules de Reed-Sternberg (cellules L-H) ou *popcorn cells* sont maintenant appelées cellules LP pour *lymphocytic predominant cells* (LP cells).

Tableau 1 : Classification OMS 2008 des lymphomes ganglionnaires

II– HISTORIQUE ET PHYSIOPATHOGENIE

1– Historique :

La classification initiale de Lukes–Rye de 1966 reconnaissait 4 entités de maladie de Hodgkin [9] (*Tableau 2*). Cette classification a été utilisée pendant 30 ans car elle permettait une bonne reproductibilité et une bonne corrélation clinique.

Type 1 : prédominance lymphocytaire

Type 2 : scléronodulaire

Type 3 : cellularité mixte

Type 4 : déplétion lymphocytaire

Tableau 2 : Classification de la maladie de Hodgkin selon Lukes–Rye (1966)

D'autres données morphologiques, phénotypiques, génotypiques et cliniques ont permis de distinguer deux entités de maladie de Hodgkin [10] (*Tableau 3*) : la maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire, initialement décrite par Jackson en 1937 [11], et la maladie de Hodgkin classique avec ses quatre variétés morphologiques. Cette classification est celle de l'OMS 2001.

maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (MHNPL)

maladie de Hodgkin classique (MHC) :

sclérosante nodulaire (MHC-SN),

à cellularité mixte (MHC-CM),

riche en lymphocytes (MHC-RL)

déplétion lymphocytaire (MHC-DL).

Tableau 3 : Classification de la maladie de Hodgkin selon l'OMS 2001

Dans la nouvelle classification OMS 2008 [1] (Tableau 1), la seule modification concerne la dénomination des cellules atypiques du LHNPL. Ces cellules, initialement désignées variante lympho-histiocytaire des cellules de Reed-Sternberg (cellules L&H) ou *popcorn cells* sont maintenant appelées cellules LP pour *lymphocyticpredominantcells (LP cells)*.

2- Physiopathogénie :

Les différentes études ont permis de démontrer que les cellules « pop-corn » ont une origine B [12]. En effet, elles expriment un phénotype B (CD20, chaîne J, CD79a) ainsi que le facteur de transcription OCT-2 et son co-activateur BOB.1 qui jouent un rôle dans la synthèse des immunoglobulines [13](Figure 1).

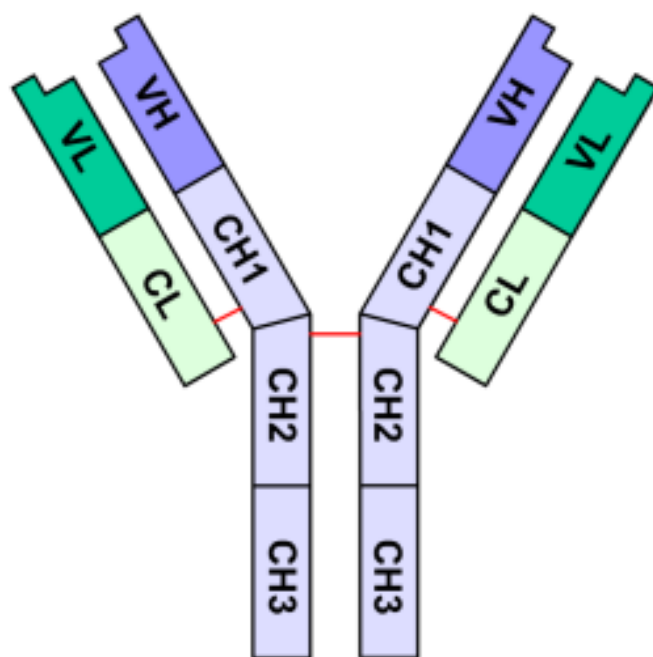


Figure 1 : Schéma de la structure d'une immunoglobuline : 2 chaînes lourdes (H= Heavy) et deux chaînes légères (L= Light) ; Domaines variables (V) et domaines constants (C)

Par ailleurs, des études génotypiques ont montré la présence d'un réarrangement monoclonal du gène des Ig et d'un haut niveau de mutations somatiques de la région variable du gène de la chaîne lourde des Ig (VH) [14, 15] (*Figure 2*). Les réarrangements sont fonctionnels contrairement à la maladie de Hodgkin classique ; des ARN messagers d'immunoglobulines sont détectés dans les cellules tumorales dans la majorité des cas [16, 17, 18].

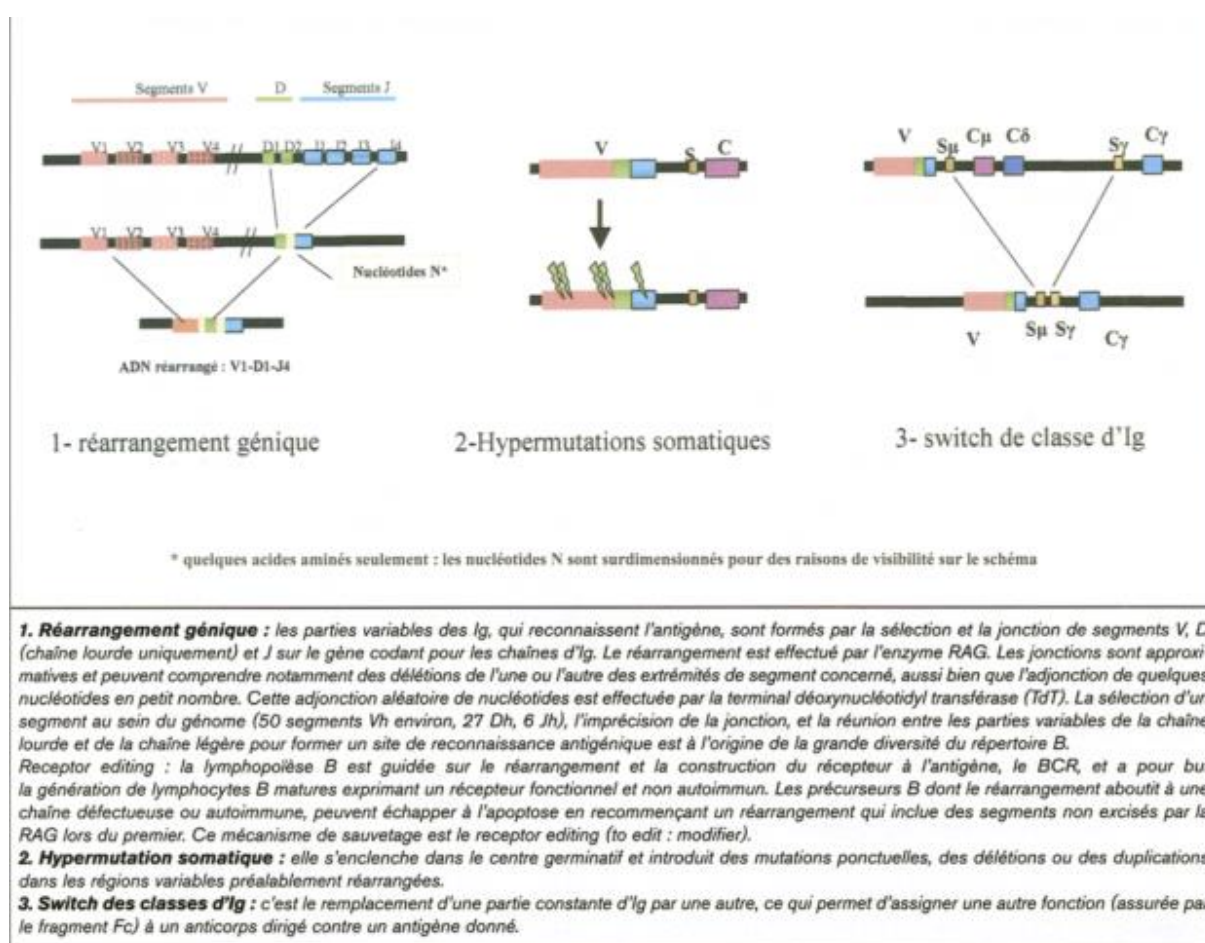


Figure 2 : Modifications de l'ADN génomique dans le lymphocyte B [12]

Les cellules tumorales semblent avoir une origine centro-folliculaire, comme le montre l'expression presque constante de la protéine Bcl6 par les cellules « pop-corn », la présence d'un réseau de cellules folliculaires dendritiques, la présence de

rosettes autour des cellules tumorales comportant des cellules ayant le phénotype des cellules T de phénotype centro-folliculaire CD57+/Bcl6+ et le haut niveau de mutations somatiques de la région variable du gène des Ig (**Figure 3**).

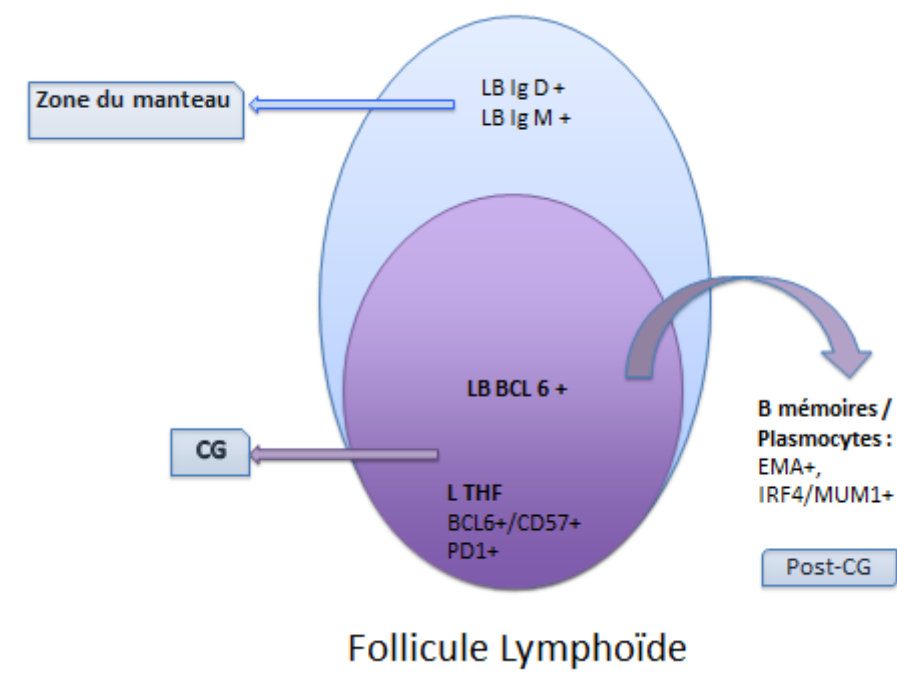


Figure 3 : Schéma représentatif de l'origine des cellules tumorales dans le LHNPL

En effet, dans le centre germinatif normal, les cellules B prolifèrent et sont le siège d'hypermutations somatiques des régions variables du gène des Ig, tandis que les cellules B naïves IgM⁺ et IgD⁺ de la zone du manteau ne présentent pas de mutations du gène des Ig [16, 17, 18] (Figure 4).

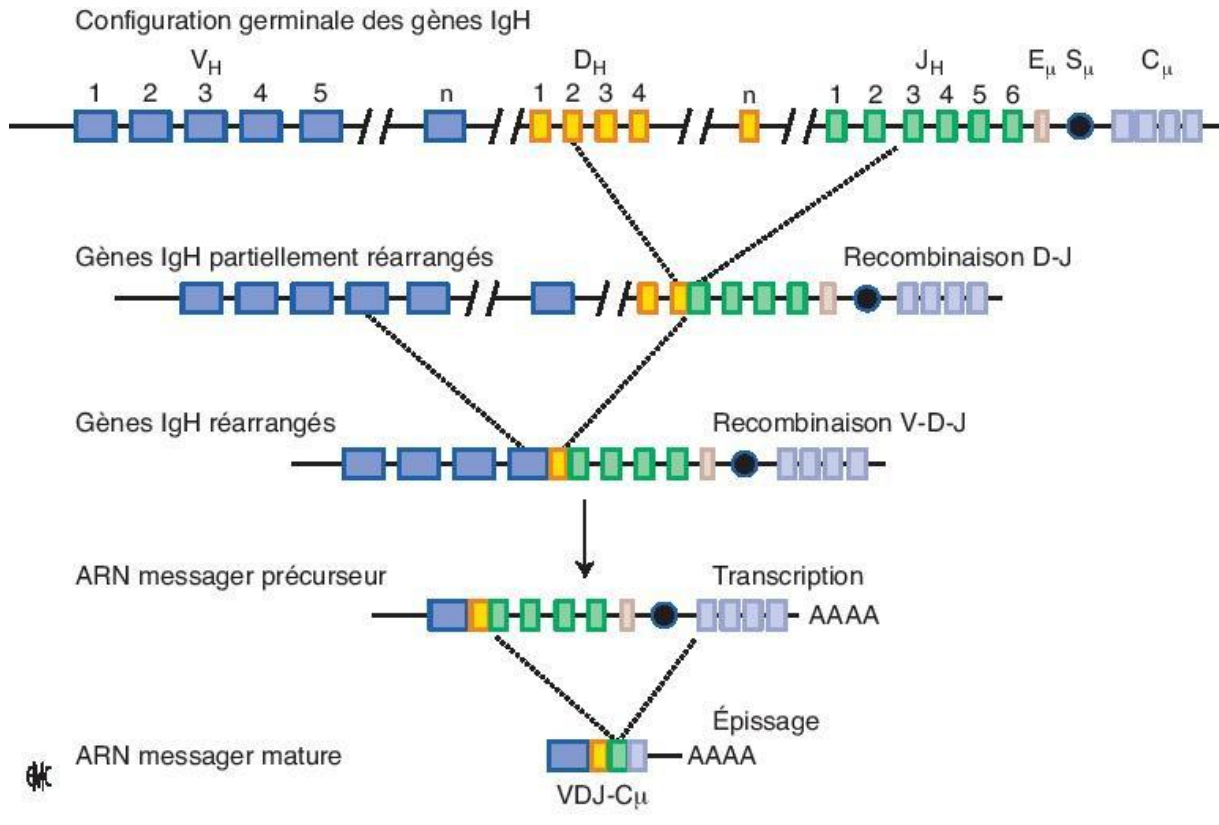


Figure 4 : Réarrangements des gènes des Ig des cellules B centro-germinatives

V= segment variable ; D= segment de diversité ; J= segment de jonction ;

C_μ= segment constant ; E_μ= enhancer μ (élément régulateur induisant la transcription des IgH) ; S_μ= séquence de switch important pour la commutation de classe des Ig

L'étude de Wlodarska *et al.* [19] montre qu'il existe des réarrangements du gène Bcl6 dans 48% des cas. Ces réarrangements de Bcl6 pourraient avoir un rôle important dans l'initiation du LHNPL.

Le virus Epstein Barr n'est habituellement mis en évidence dans les cellules tumorales du LHNPL (anticorps anti-LMP1 et sonde EBER) [5, 20, 21].

Sur le plan cytogénétique, il n'existe pas de translocation ou d'autre anomalie chromosomique caractéristique du LHNPL.

III– MATERIEL ET METHODES

1– Sélection des cas et données cliniques :

1-1– Sélection des cas :

Nous rapportons une étude rétrospective de 125 cas de LHNPL ganglionnaires diagnostiqués chez 105 patients, dans une période de 14 ans (entre janvier 2000 et mars 2014). Ces cas incluent les récives de LHNPL.

Parmi ces cas, 13,6% proviennent du CHU de Bordeaux et 86,4% sont des cas d'expertise loco-régionaux. Ces derniers ont été adressés au service d'anatomie pathologique du CHU de Bordeaux (Hôpital du Haut-Lévêque) pour double lecture dans le cadre du réseau national anatomopathologique des lymphomes (réseau LYMPHOPATH) [22]. Chaque cas expertisé par ce réseau est référencé au sein d'une base de données nationale sécurisée comprenant entre autres, des éléments d'identification du patient, le lieu de prise en charge, le diagnostic de certitude établi associé au code morphologique de la tumeur (selon la classification OMS 2008), les codes topographiques de la lésion analysée et de l'extension de la maladie, l'inclusion éventuelle dans un protocole thérapeutique.

1-2– Données cliniques :

Les informations cliniques ont été obtenues d'une part par les pathologistes adressant les cas (29,6%), et d'autre part par une base de données informatisée du CHU de bordeaux (DX-Care) (70,4%). Cette base de données regroupe tous les renseignements personnels, résultats cliniques et paracliniques, conduites thérapeutiques et données évolutives des patients vus au CHU de Bordeaux.

La stadification des lymphomes est basée sur la classification d'Ann Arbor (*Figure 5*).

Classification d'Ann Arbor

<i>Stade</i>	<i>Définition</i>
I	Atteinte d'une seule aire ganglionnaire.
II	Atteinte de deux ou plusieurs aires ganglionnaires du même côté du diaphragme.
III	Atteinte ganglionnaire des deux côtés du diaphragme (la rate correspond à un groupe ganglionnaire).
IV	Atteinte viscérale (foie, poumon, moelle, os) avec au moins une atteinte ganglionnaire, ou atteinte médullaire.
<i>Suffixe</i>	<i>Description</i>
+E	Atteinte viscérale contiguë à une aire ganglionnaire atteinte, de pronostic moins péjoratif qu'une atteinte à distance (peut être ajouté aux stades I, II et III).
+A	Pas de signes généraux (par opposition à +B).
+B	Présence de signes généraux, incluant au moins un des signes suivants: Perte de poids inexpliquée supérieure ou égale à 10% du poids du corps dans les 6 mois précédents. Fièvre inexpliquée supérieure à 38°C pendant au moins 7 jours. Sueurs nocturnes profuses.
+S	Présence d'une atteinte splénique.
+X	Masse tumorale volumineuse de diamètre supérieur à 10cm, ou index Médio-Thoracique supérieur à 0,33.

**Figure 5: Classification d'Ann Arbor pour le bilan d'extension des lymphomes
Hodgkiniens et non Hodgkiniens**

2– Etude morphologique et immunophénotypique :

2-1– Prélèvements :

Les prélèvements adressés ont consisté en des pièces d'exérèse ganglionnaire dans 86,4% des cas et en biopsies ganglionnaires dans 13,6% des cas.

Dans le cadre du réseau LYMPHOPATH, et selon les recommandations de l'INCa (Institut National du Cancer), un bloc a été gardé au laboratoire ayant fait la relecture pour les cas d'expertise loco-régionale [22]. Le bloc n'a cependant pas pu être obtenu pour 29 cas (23,2%).

2-2– Etude morphologique :

L'étude morphologique est faite sur lames HES à partir de blocs de tissu fixé par le formol et inclus en paraffine.

L'étude morphologique s'est basée sur l'analyse de:

- l'architecture générale de la prolifération lymphoïde, classée en nodulaire, nodulaire et diffuse, et diffuse.
- la population cellulaire tumorale et sa localisation en intra- ou extra-nodulaire pour les cas présentant une architecture nodulaire ou nodulaire et diffuse.
- la population cellulaire d'accompagnement, notamment la présence ou l'absence d'un fond riche en petits lymphocytes T formant ou pas des rosettes autour des cellules tumorales.

2-3– Etude immunophénotypique :

Un panel de marqueurs immunohistochimiques est réalisé: CD20, CD79a, CD3, PAX5, OCT2, BOB.1, EMA, CD30, CD15, BCL-6, MUM1, CD57 et PD1 (Tableau 4).

Anticorps	Cellules marquées	Clone	Dilution	Source
CD20	Lymphocytes B	L-26	1 / 1000	Dako
CD79a	Lymphocytes B (y compris plasmocytes)	JCB117	1 / 50	Dako
CD3	Lymphocytes T	F7.2.38	1 / 50	Dako
PAX5	Lymphocytes B	1EW	1 / 100	Novacastra
OCT2	Lymphocytes B = Facteur de transcription	Polyclonal	1 / 1000	Santa Cruz
BOB.1	Lymphocytes B = Co-facteur d'OCT-2	Polyclonal	1 / 1000	Santa Cruz
EMA	Cellules activées, cellules épithéliales, plasmocytes	E29	1 / 20	Dako
CD30	Lymphocytes B et T activés, cellule de Reed-Sternberg	BerH2	1 / 50	Dako
CD15	Cellules de la lignée myéloïde, macrophages, cellule de Reed-Sternberg	MMA	1 / 20	Becton-Dickinson
BCL-6	Lymphocytes B centro-germinatifs	PGB6P	1 / 25	Dako
Mum-1	Lymphocytes B post-centrogerminatifs, plasmocytes = Facteur de transcription	MUM1P	1 / 200	Dako
CD57	Lymphocytes T helper folliculaires	NK1	1 / 50	Novacastra
PD1	Lymphocytes T helper folliculaires	MRQ-22	1 / 100	Zytomed

Tableau 4 : Marqueurs immunohistochimiques utilisés pour l'étude

3– Interprétation des cas :

Tous les cas ont été lus et/ou relus par deux pathologistes experts en hématopathologie dans le cadre du réseau LYMPHOPATH (Professeur Antoine de Mascarel et Docteur Marie Parrens).

Pour les cas d'expertise, la concordance ou discordance entre le diagnostic posé par le pathologiste, dit « diagnostic initial », et la relecture des pathologistes experts, dite « diagnostic final » a été étudiée.

4– Etude de l'IgD :

L'étude de l'expression immunohistochimique de l'IgD a pu être réalisée pour 96 cas (Tableau 5).

Anticorps	Type d'antigène	Cellules marquées	Clone	Dilution	Source
IgD	Chaîne lourde d'immunoglobuline	Cellules B naïves (manteau)	Polyclonal	1 / 500	Dako

Tableau 5 : Caractéristiques de l'IgD utilisée pour l'étude

En fonction des résultats de cette expression, nos cas de LHNPL ont été subdivisés en deux groupes : LHNPL exprimant l'IgD, dits IgD+, et LHNPL n'exprimant pas l'IgD, dits IgD-.

Les cas de LHNPL IgD+ sont recensés et une comparaison entre la présentation clinique et les aspects morphologiques, immunohistochimiques et évolutifs de ces lymphomes est réalisée avec ceux des LHNPL IgD-.

5- Etude de l'Epstein-Barr virus :

La recherche de l'EBV, faite en immunohistochimie (EBV-LMP1) et en hybridation in situ (sonde EBER) est réalisée pour 94 cas de LHNPL.

6- Etude de la clonalité lymphocytaire :

Une étude de la clonalité lymphocytaire B en biologie moléculaire est réalisée pour 53 cas. L'ADN a été extrait de blocs de tissus fixés par le formol et inclus en paraffine dans 79% des cas et extrait de fragments congelés dans 21% des cas. Cette étude avait pour but de rechercher le profil polyclonal ou monoclonal lors de l'amplification des gènes des chaînes lourdes des immunoglobulines (amorces Ca1 /Ca2 et Ca1 /VLJH de type FR3-JH encadrant la région CDRIII) (**Figure 6**).

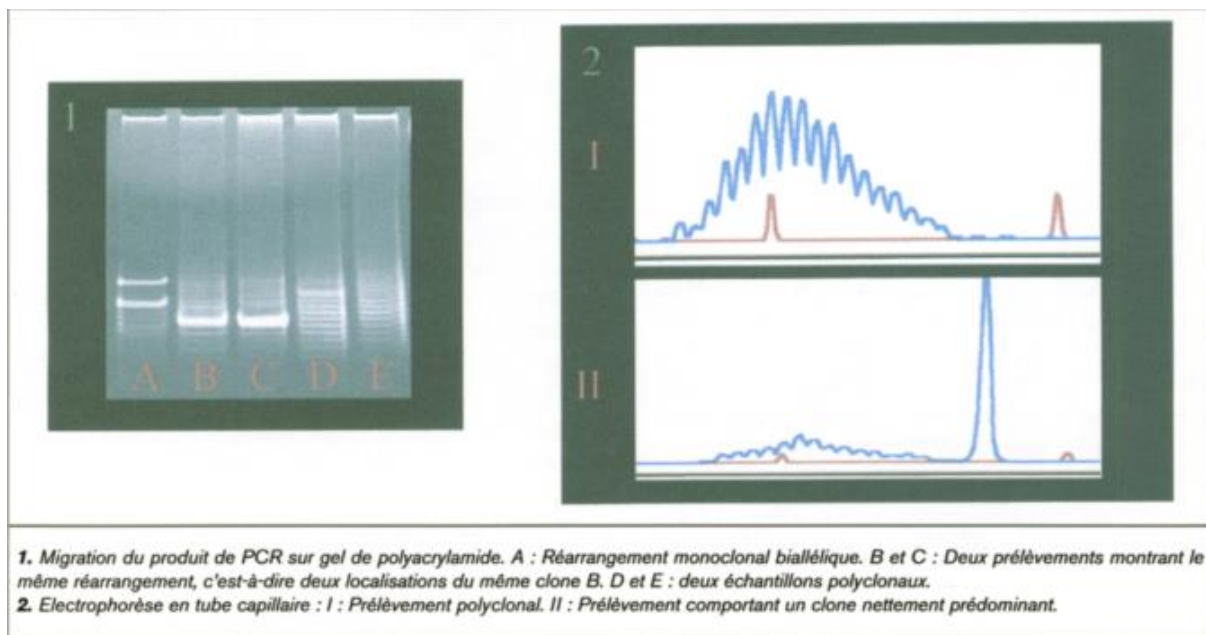


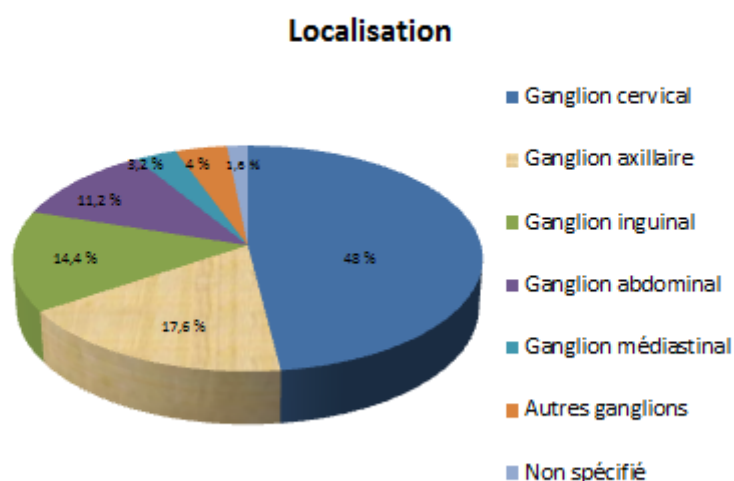
Figure 6 : Détection de la clonalité B en biologie moléculaire par PCR (FRIII) [12]

RESULTATS

1 – Présentation clinique :

Le LHNPL atteint préférentiellement les hommes (sexe ratio 3/1) avec un âge moyen de 40 ans (de 11 à 89 ans).

La majorité des patients présente des adénopathies périphériques localisées, le plus souvent de topographie cervicale (48%), axillaire (17,6%) ou inguinale (14,4%). La localisation médiastinale est peu fréquente (3,2%) (**Graphique 1**).



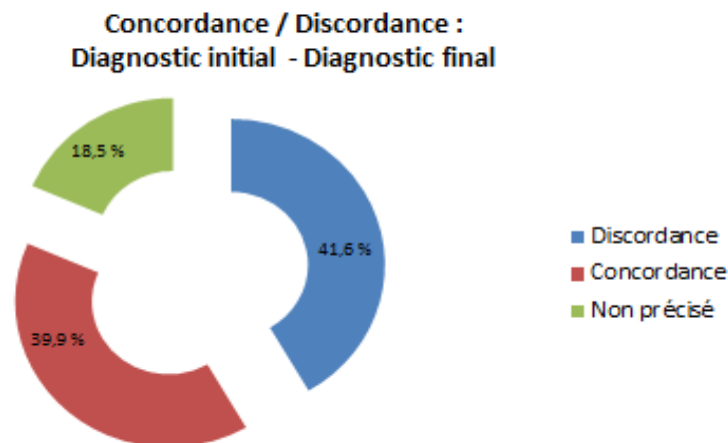
Graphique 1 : Topographie ganglionnaire des cas de LHNPL

95,2% des patients se présentent à un stade I/II et seulement 4,8% à un stade disséminé.

2– Etudes morphologique et immunophénotypique :

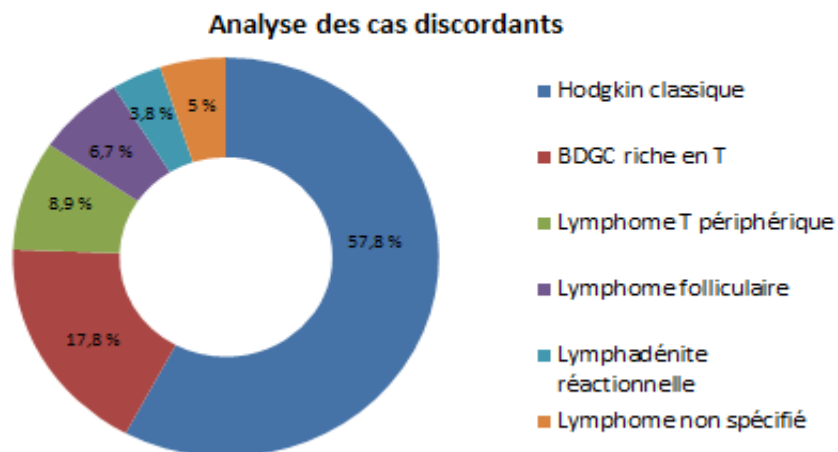
2-1– Etude de la concordance/discordance des diagnostics :

La comparaison des diagnostics « initiaux » et « finaux » a retrouvé un pourcentage de discordance de 41,6% (Graphique 2).



Graphique 2 : Pourcentages de concordance/discordance entre les diagnostics
« initiaux » et « finaux »

Les principaux problèmes de diagnostic de LHNPL ont été posés avec le lymphome de Hodgkin classique (57,8%), le lymphome B diffus à grandes cellules (BDGC) riche en lymphocytes T et/ou en histiocytes (17,8%), le lymphome T périphérique NOS (8,9%) et le lymphome folliculaire (6,7%) (Graphique 3).

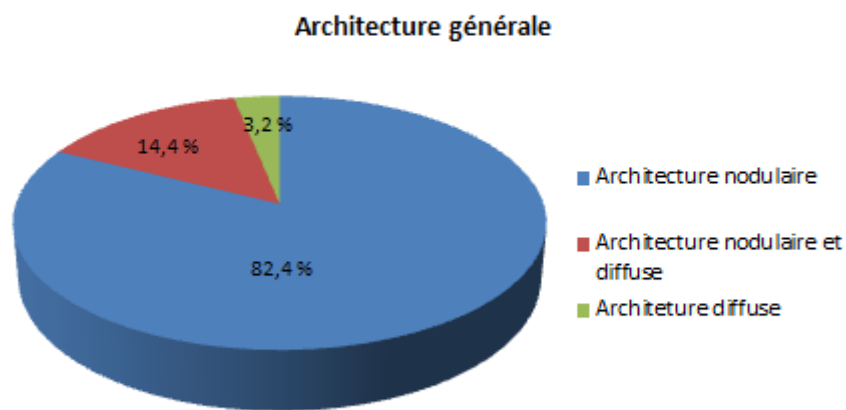


Graphique 3 : Analyse des cas discordants : Diagnostics différentiels du LHNPL

2-2- Etude morphologique :

- **Architecture générale :**

Sur le plan histologique (**Graphique 4**), le LHNPL revêt le plus souvent une architecture nodulaire (82,4%) (**Figure 7**). Une architecture nodulaire et diffuse est observée dans 14,4% des cas (**Figure 8**). Les formes diffuses représentent seulement 3,2% des cas (**Figure 9**).



Graphique 4 : Différents types d'architecture de la prolifération lymphoïde

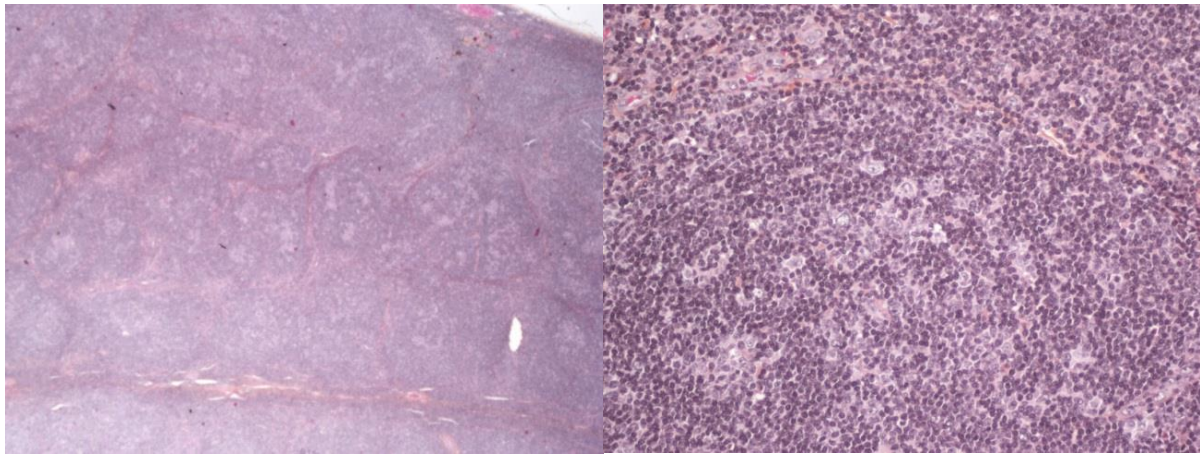


Figure 7 : LHNPL d'architecture nodulaire (HES x2, HES x20)

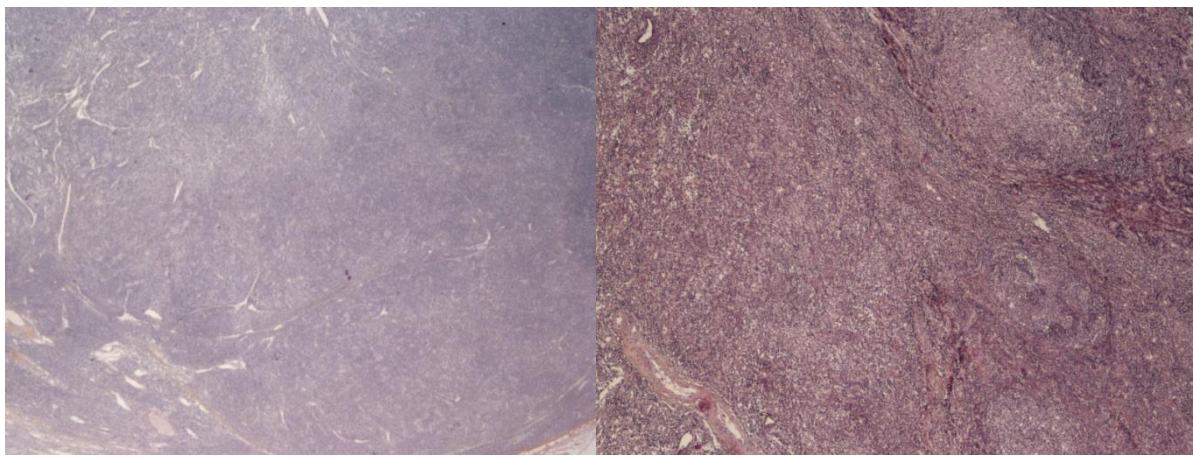


Figure 8 : LHNPL d'architecture nodulaire et diffuse (HES x2, HES x10)

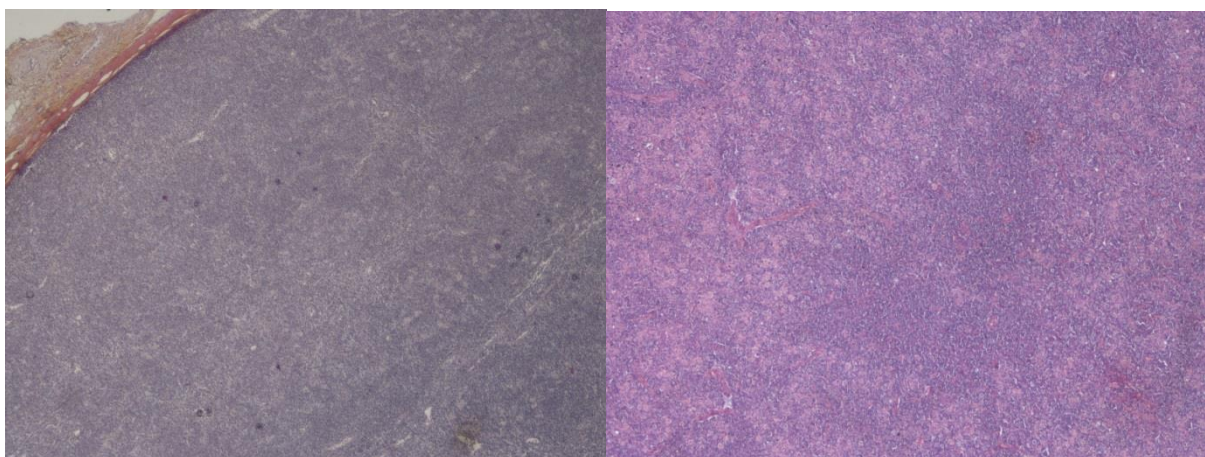


Figure 9 : LHNPL d'architecture diffuse (HES x2, HES x10)

- **Cellules tumorales :**

Les cellules tumorales (cellules « popcorn » ou LP cells) sont de grande taille, avec un noyau volumineux polylobé aux lobes étroits, avec une chromatine finement dispersée, un ou plusieurs petits nucléoles et un cytoplasme peu abondant (Figure 10).

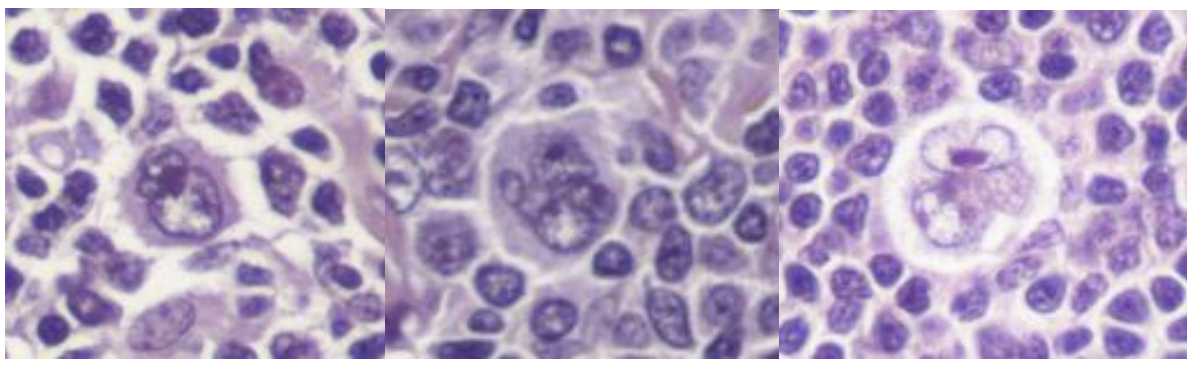
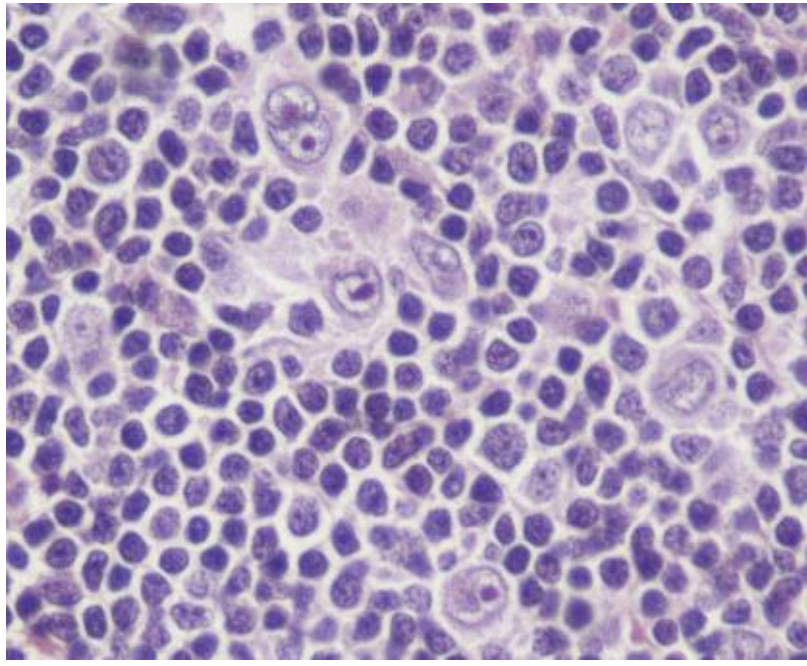


Figure 10 : Cellules « popcorn » ou LP cells

Les cellules « popcorn » sont habituellement peu nombreuses et localisées dans des nodules lymphoïdes volumineux et expansifs (Figure 11). Elles sont parfois présentes dans les zones inter-nodulaires (Figure 12).

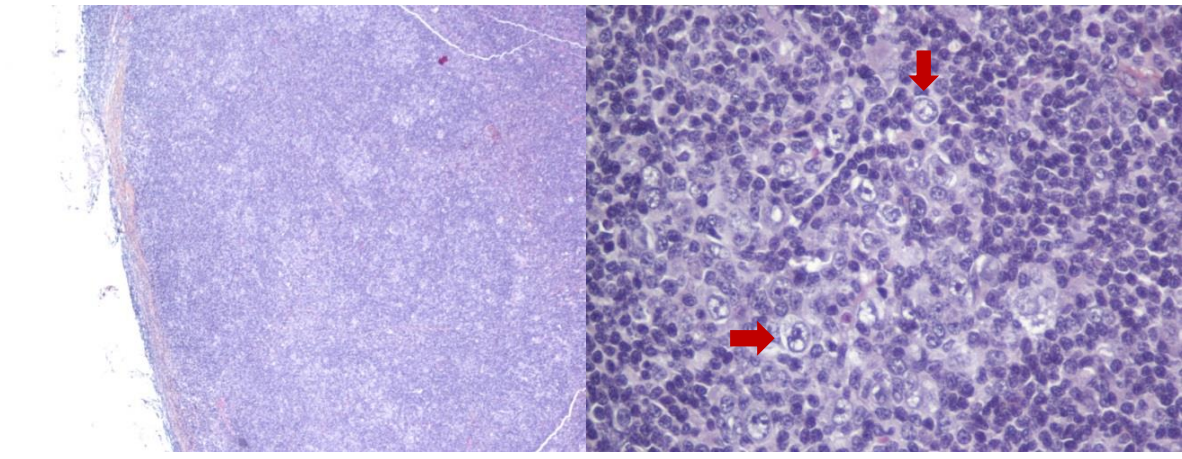


Figure 11 : Cellules tumorales au sein de nodules lymphoïdes volumineux et expansifs (HES x2, HES x40)

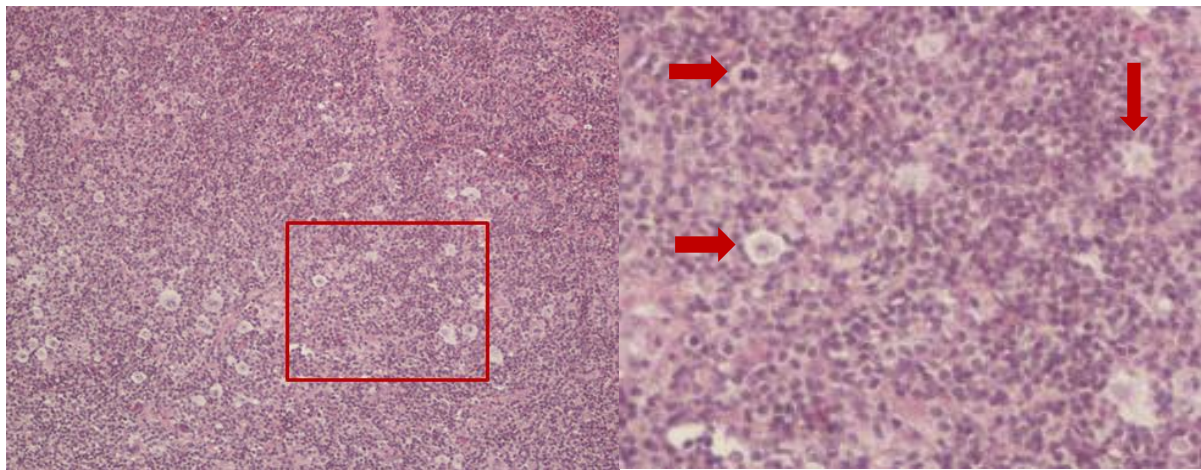


Figure 12 : Cellules tumorales présentes en inter-nodulaire (HES x10, HES x40)

Des cellules de type Hodgkin et/ou Reed-Sternberg et/ou lacunaires ont été observées dans 44,8% des cas (*Figure 13*).

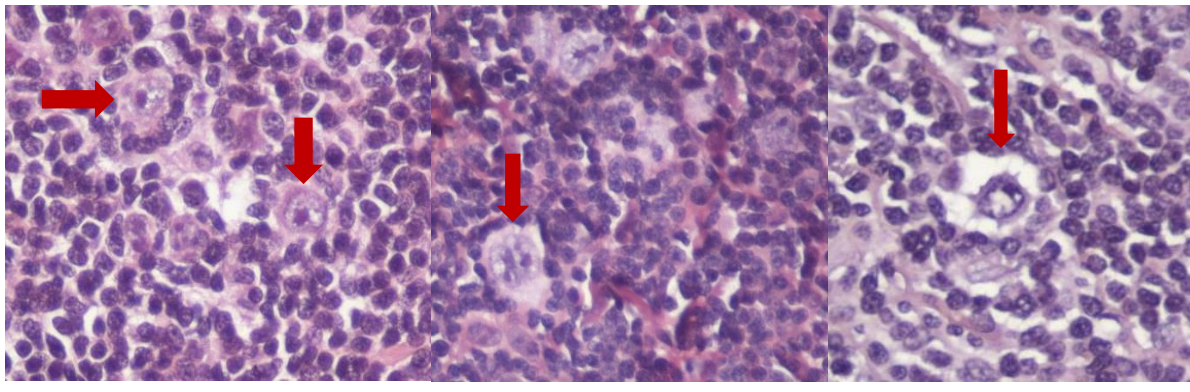
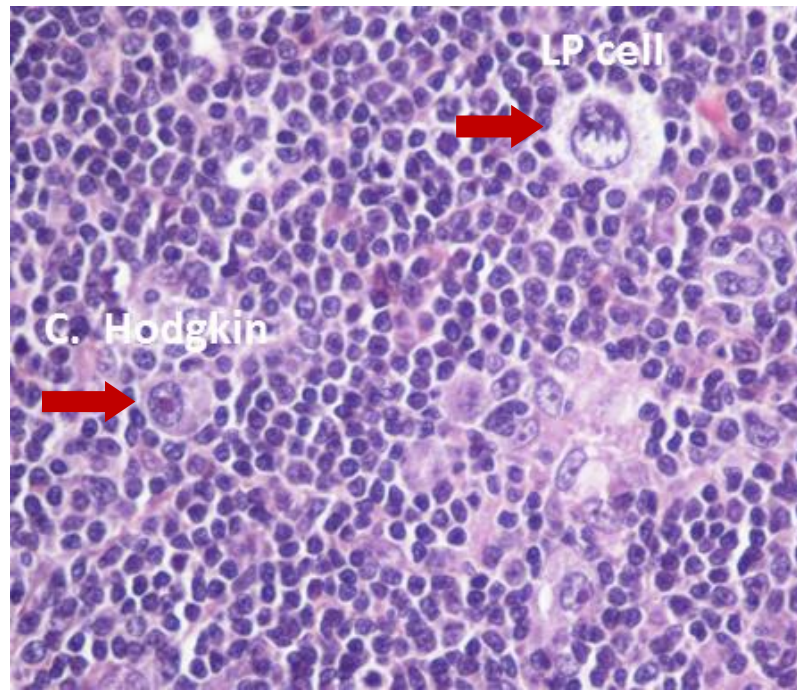


Figure 13 : Les cellules LP peuvent être mêlées à des cellules de type Hodgkin,
Reed-Sternberg ou lacunaire

- **Fond cellulaire :**

Le fond cellulaire est constitué de petits lymphocytes agencés en nodules associés à une quantité variable d'histiocytes et de cellules épithélioïdes (Figure 14). Les cellules épithélioïdes prédominent dans 18,4% (Figure 15).

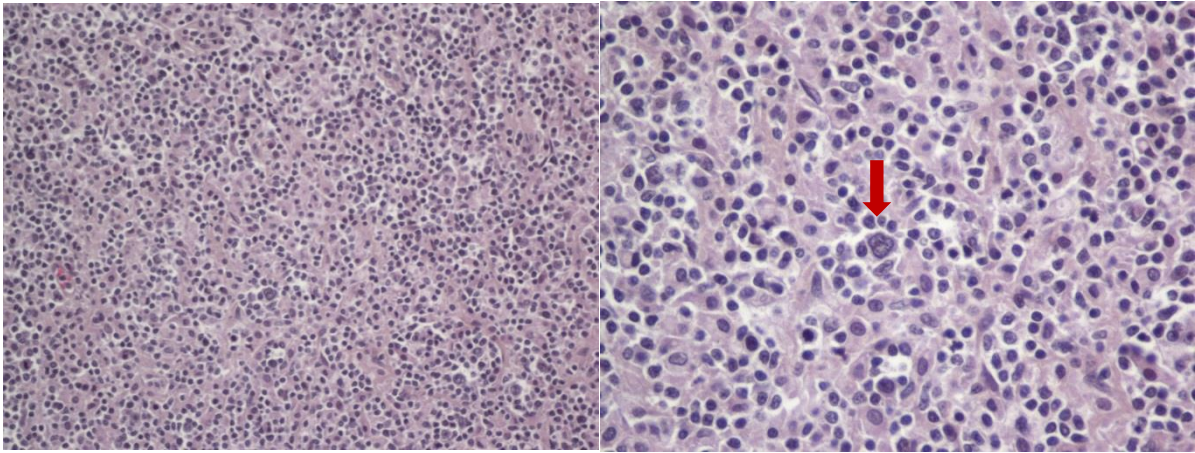


Figure 14 : Cellules LP (flèche) au sein de nodules fait de petits lymphocytes, d'histiocytes et de cellules épithélioïdes (HES x20, HES x40)

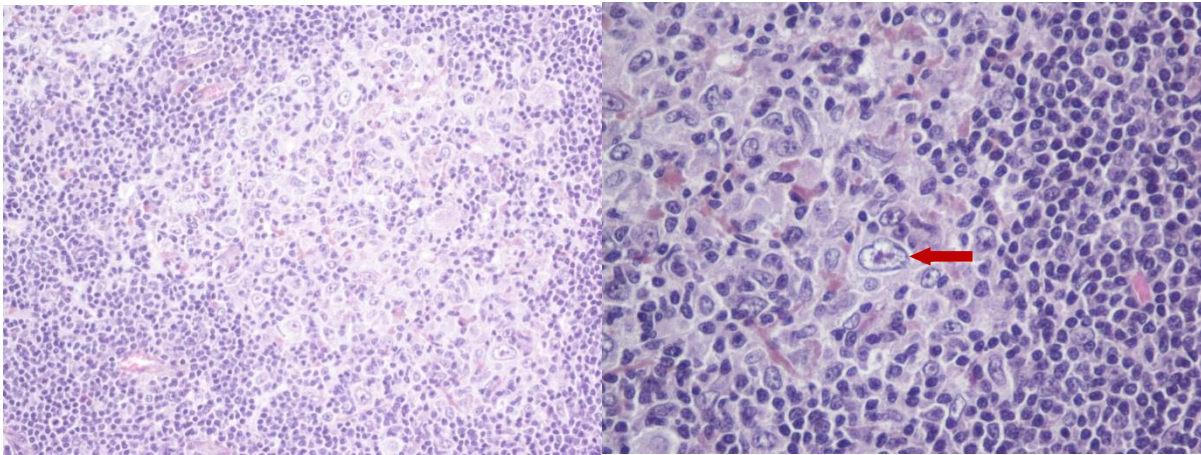


Figure 15 : Cellules LP (flèche) au sein de nodules fait de petits lymphocytes, d'histiocytes et de nombreuses cellules épithélioïdes (HES x20, HES x40)

Les nodules lymphoïdes ne comportent pas de centre germinatif, mais ils peuvent présenter des reliquats de centres germinatifs témoignant d'une transformation progressive de ceux-ci. Ce dernier cas de figure a été observé dans 5,6% des cas dans notre cohorte (**Figure 16**).

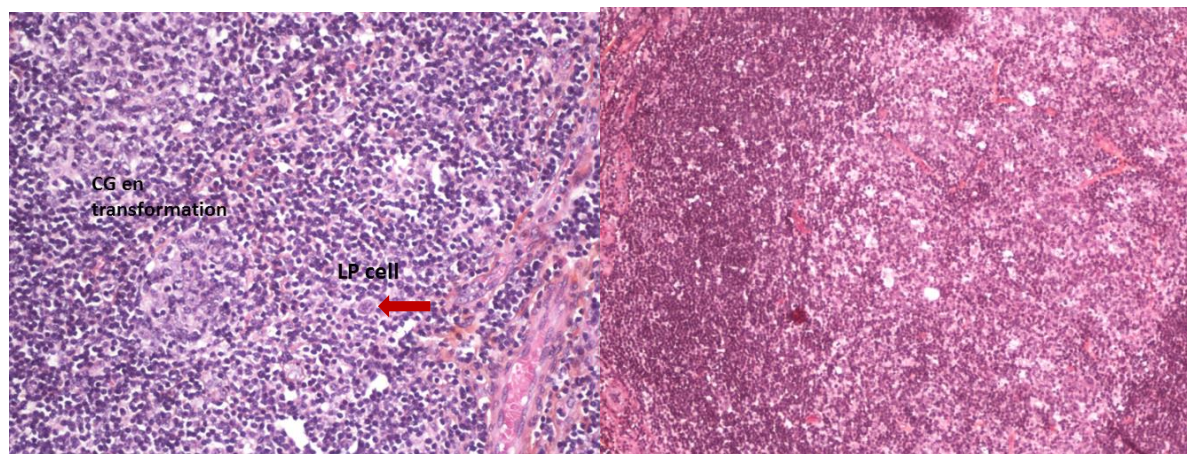
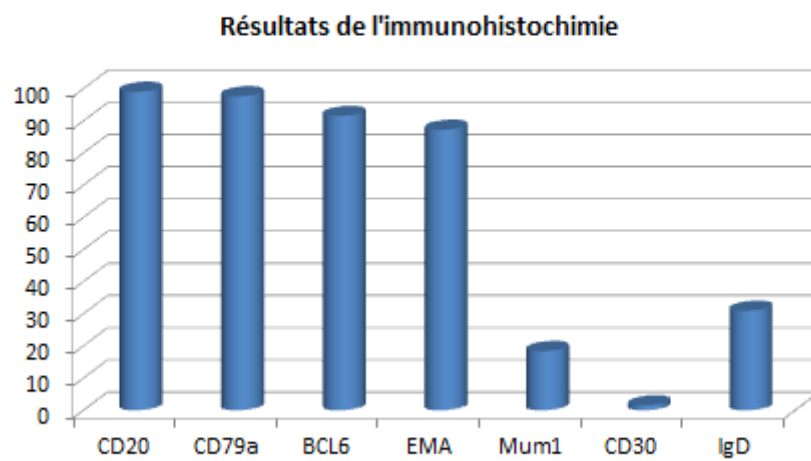


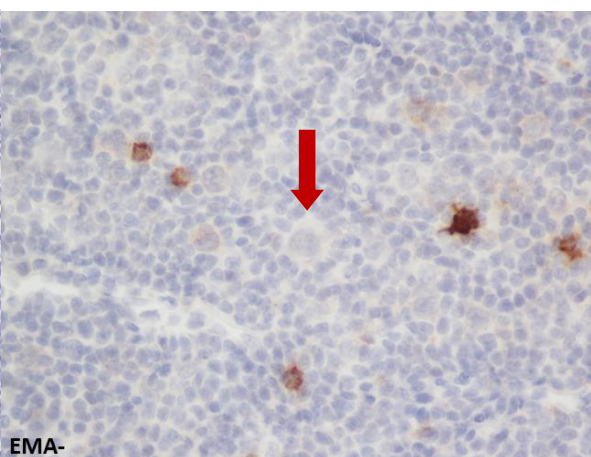
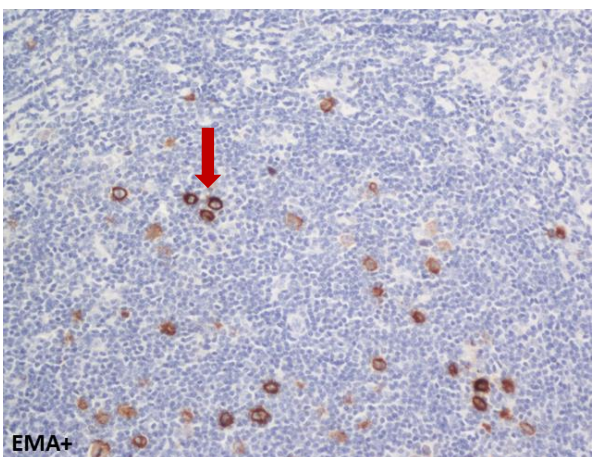
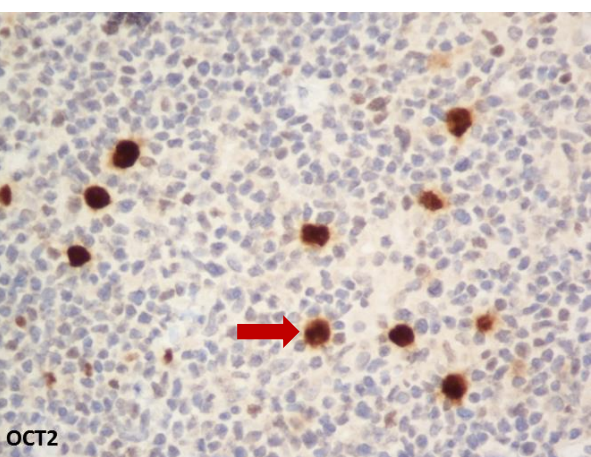
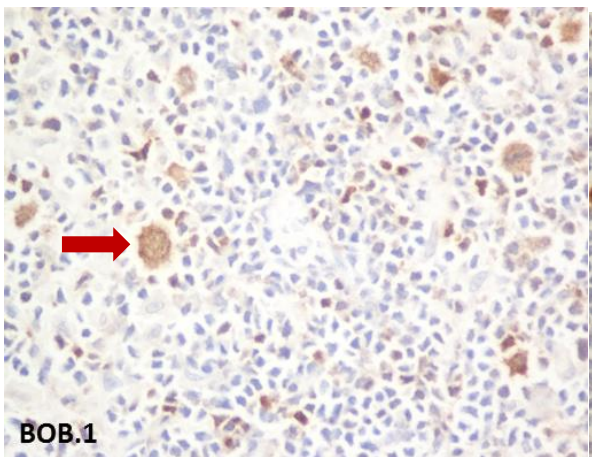
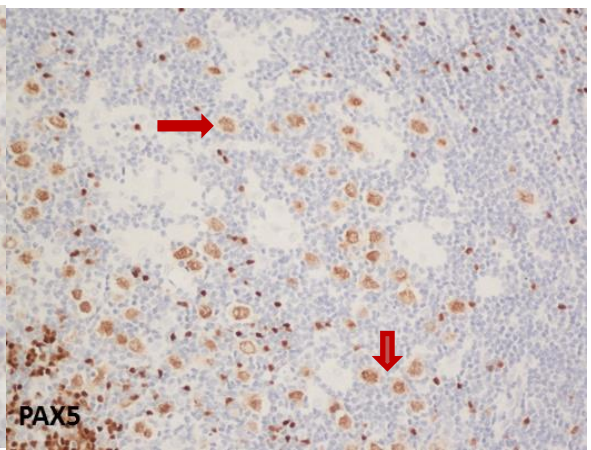
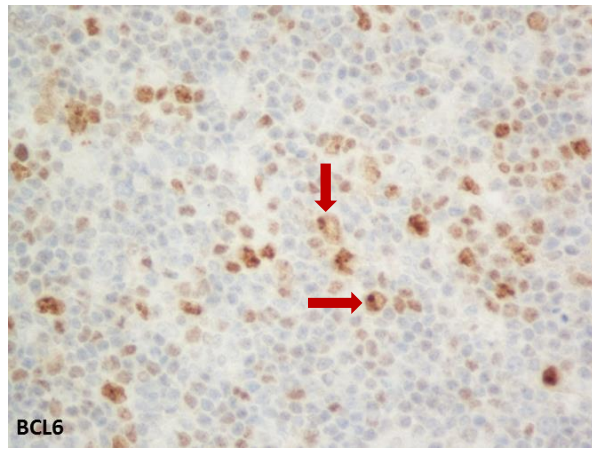
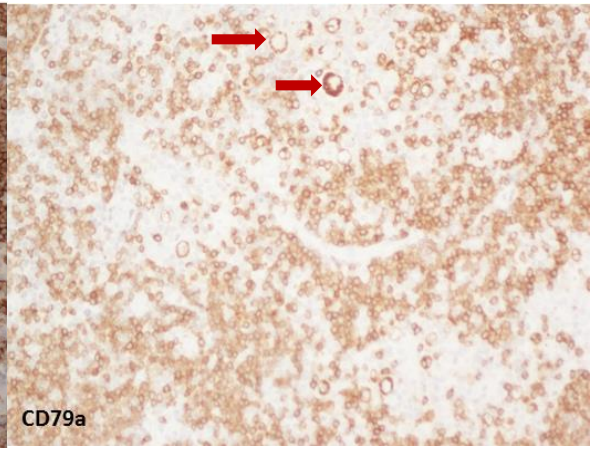
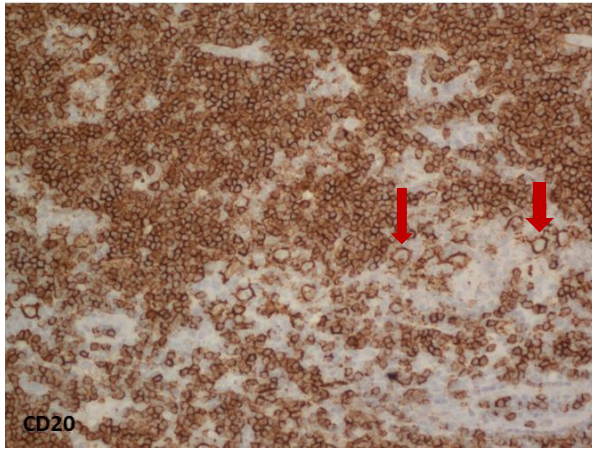
Figure 16 : Nodule lymphoïde comportant un reliquat de centre germinatif en transformation progressive (HES x20)

2-3- Etude immunophénotypique :

Sur le plan immunohistochimique, on retrouve une positivité des cellules tumorales avec : CD20 (99,2%), CD79a (97,6%), BCL6 (91,5%), PAX5 (99,2%), BOB.1 (98,4%), OCT2 (96,8%), EMA (87,2%), MUM1 (18,4%) et IgD (30,9%). Le CD30 n'est positif que dans 1,5% des cas. Le CD15 était négatif dans tous les cas (**Graphique 5**) (**Figure 17**).



Graphique 5 : Résultats des immunomarquages au niveau des cellules tumorales



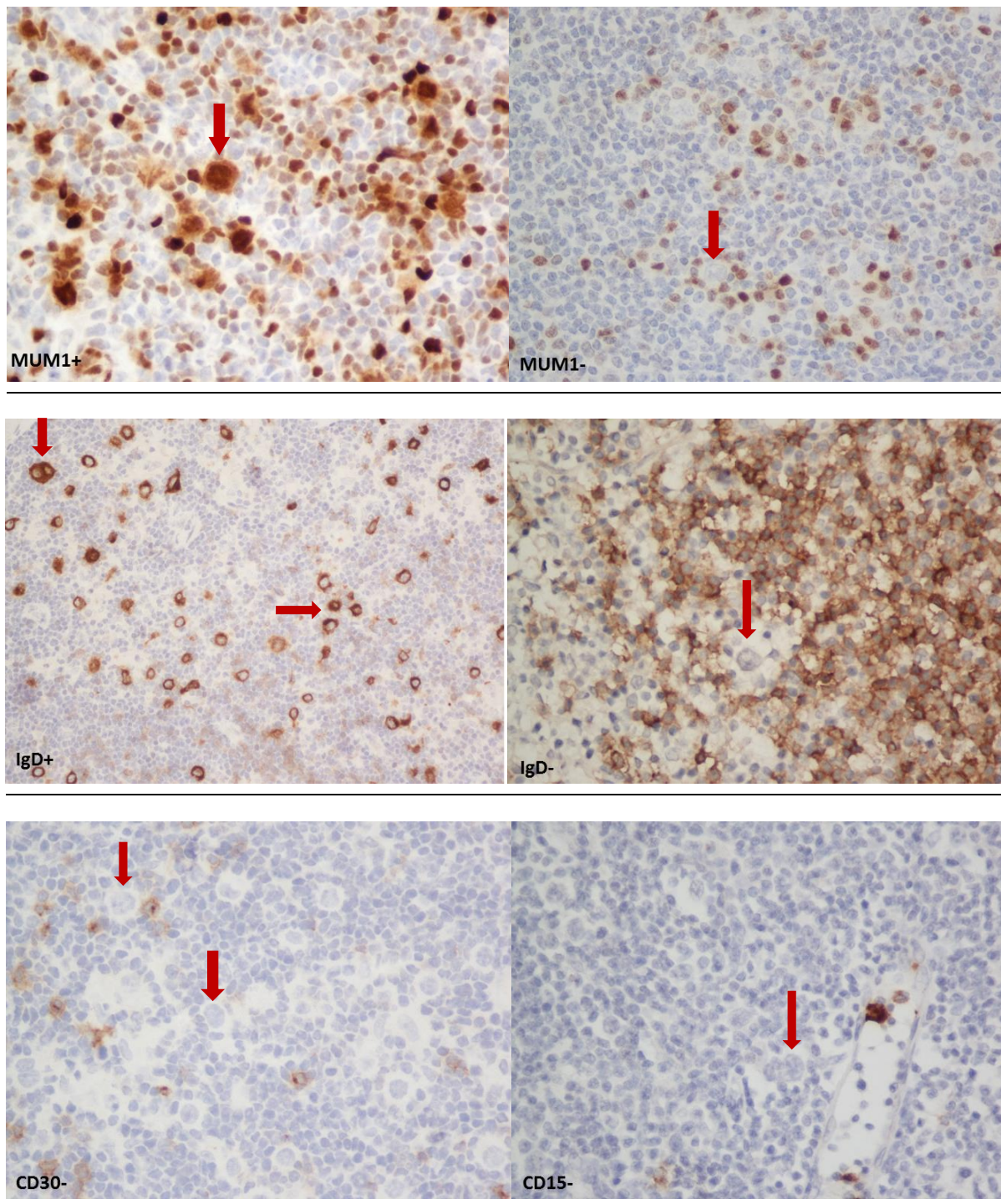
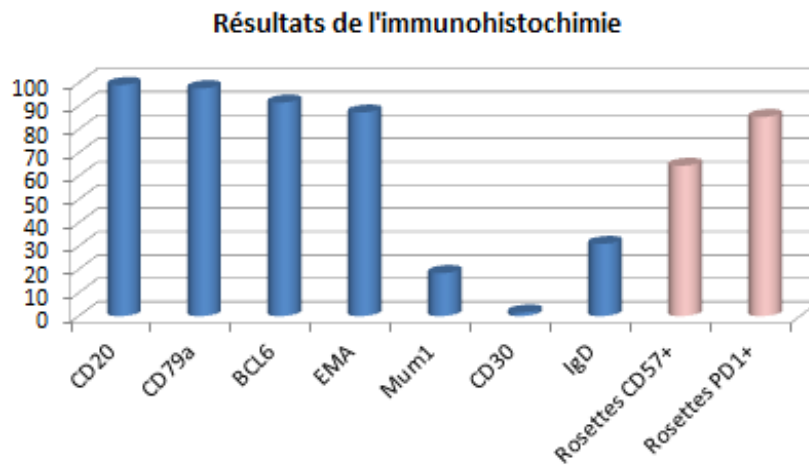


Figure 17 : Immunophénotype des cellules LP (Anticorps anti-CD20, CD79a, BCL6, PAX5, BOB1, OCT2, EMA, MUM1, IgD, CD30, CD15)

Les cellules tumorales sont souvent entourées de rosettes de lymphocytes T CD57+ (64,4%) et PD1+ (85,3%) (Graphique 6) (Figure 18).



Graphique 6 : Résultats des immunomarquages au niveau des cellules tumorales et du fond lymphocytaire

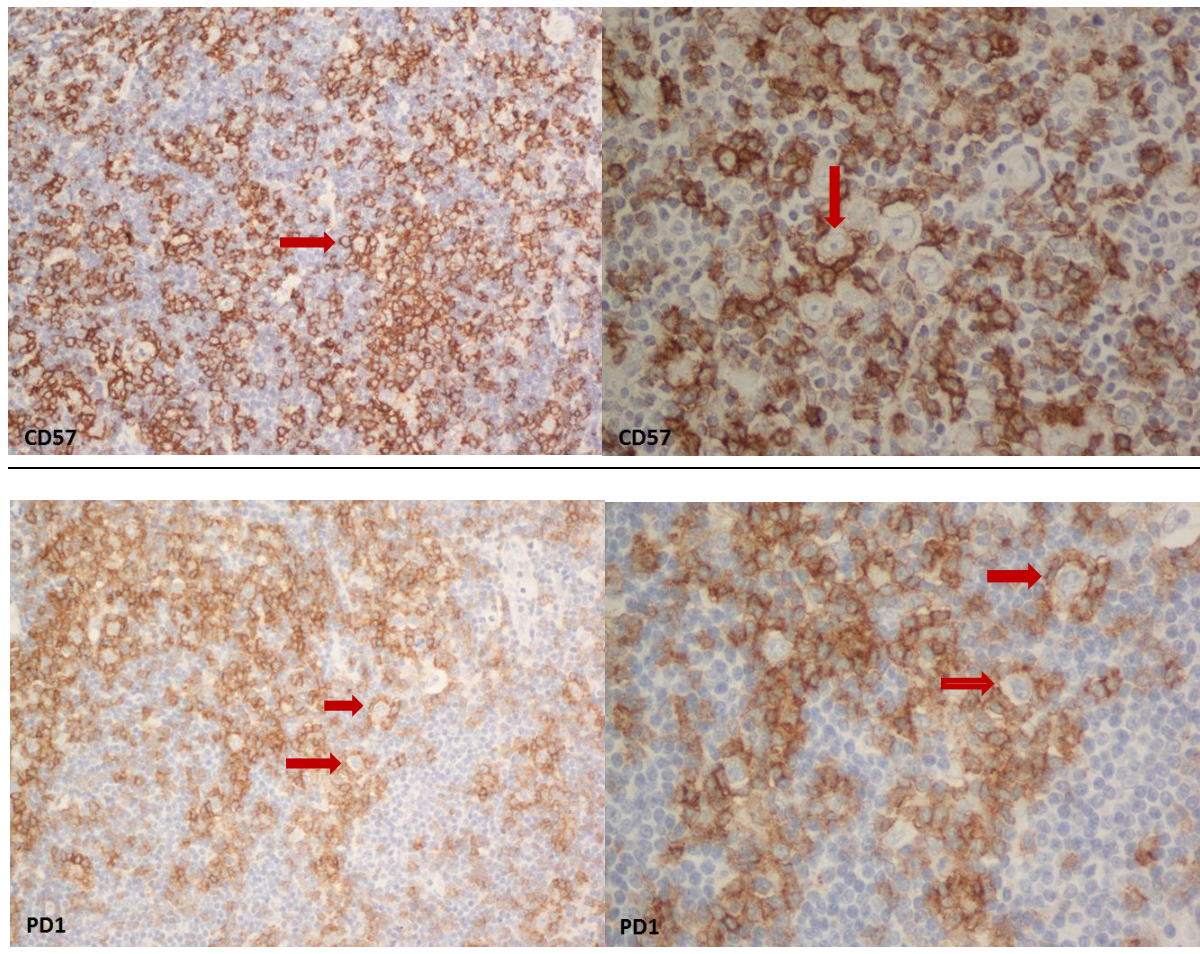


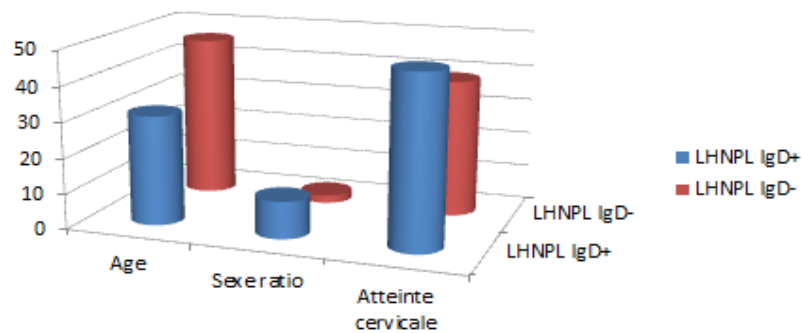
Figure 18 : Les cellules tumorales sont entourées par des rosettes de petits lymphocytes T exprimant le CD57 et le PD1

3– Etude de l'expression de l'IgD :

L'expression de l'IgD a été retrouvée dans 29 cas de LHNPL (30,9%).

3-1– Caractéristiques cliniques :

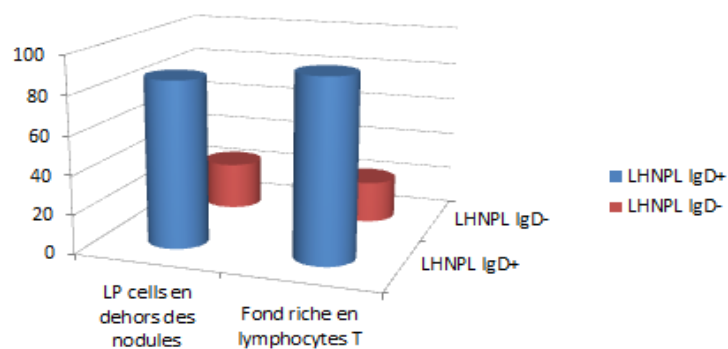
En comparaison avec les cas IgD–, les cas IgD+ se présentent à un âge plus jeune (moyenne d'âge de 31 ans vs. 46 ans), avec une prédominance masculine marquée (sexe ratio : 10,5/1 vs. 2,2/1). Les ganglions lymphatiques cervicaux sont plus souvent touchés (48,3% vs. 38,7%) (**Graphique 7**).



Graphique 7 : Caractéristiques cliniques des LHNPL IgD+ en comparaison avec celles des LHNPL IgD-

3-2- Caractéristiques morphologiques :

La présence de cellules tumorales (LP cells) en dehors des nodules a été plus souvent retrouvée (86,2% vs. 24,6%), de même la présence d'un fond riche en lymphocytes T CD3+ (93,1% vs. 21,5%) (Graphique 8) (Figure 19).



Graphique 8 : Caractéristiques morphologiques des LHNPL IgD+ en comparaison avec celles des LHNPL IgD-

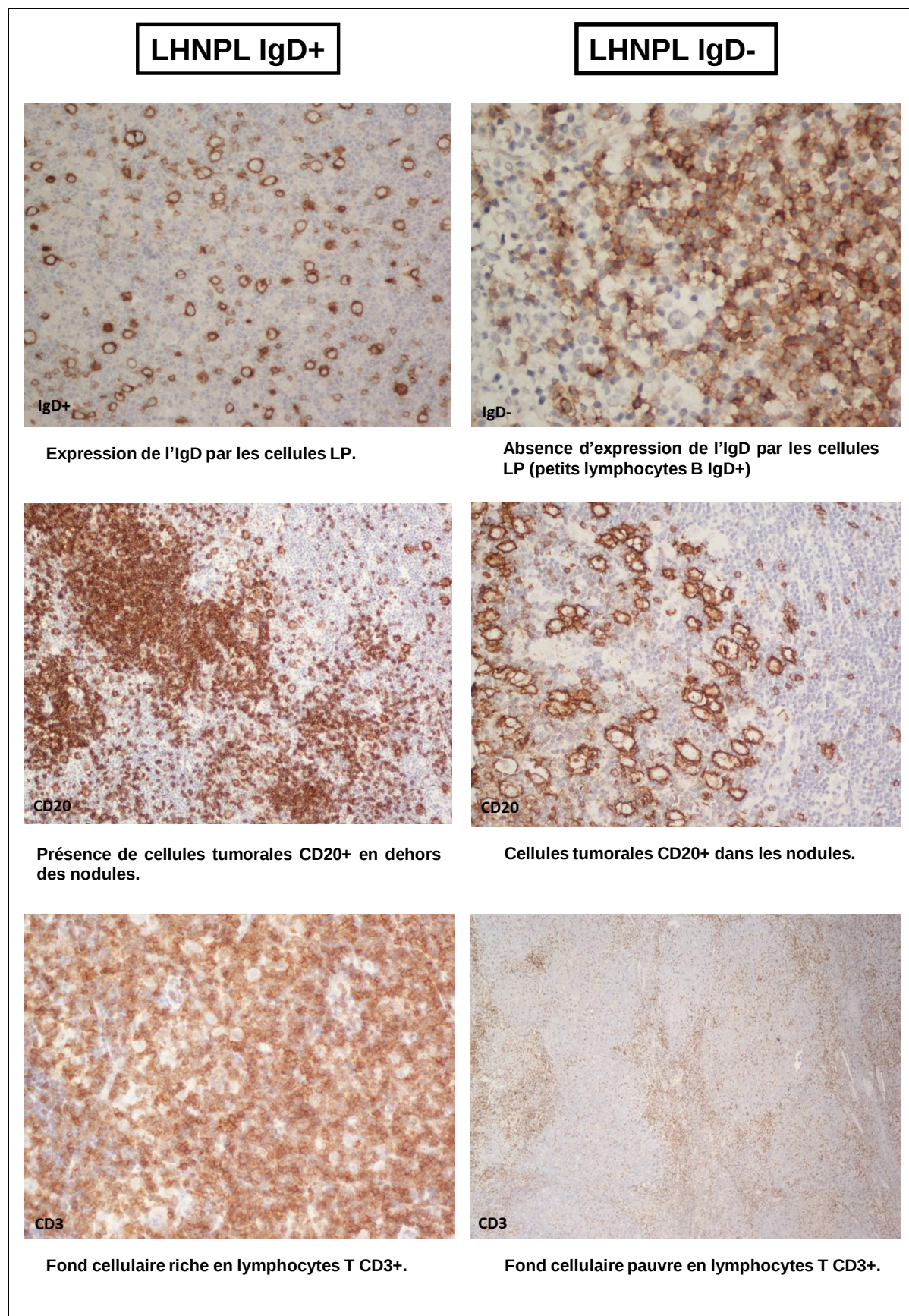
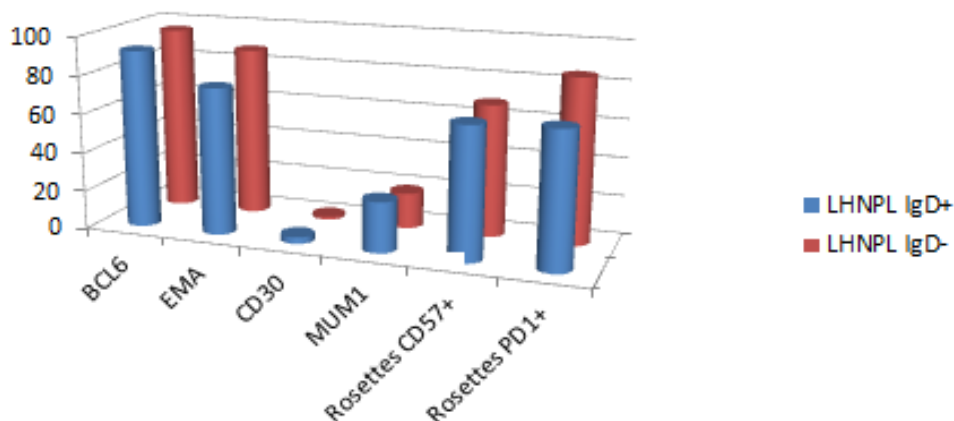


Figure 18 : Caractéristiques morphologiques et immunohistochimiques des LHNPL IgD+ en comparaison avec celles des LHNPL IgD-

3-3- Profil immunophénotypique :

Sur le plan immunohistochimique, le phénotype des cellules tumorales est quasi-similaire entre les LHNPL IgD+ et ceux IgD-: BCL6 (92% vs. 95,9%), EMA (75,9% vs. 87,7%), CD30 (3,4% vs. 1,5%) et MUM1 (26,1% vs. 18,5%).

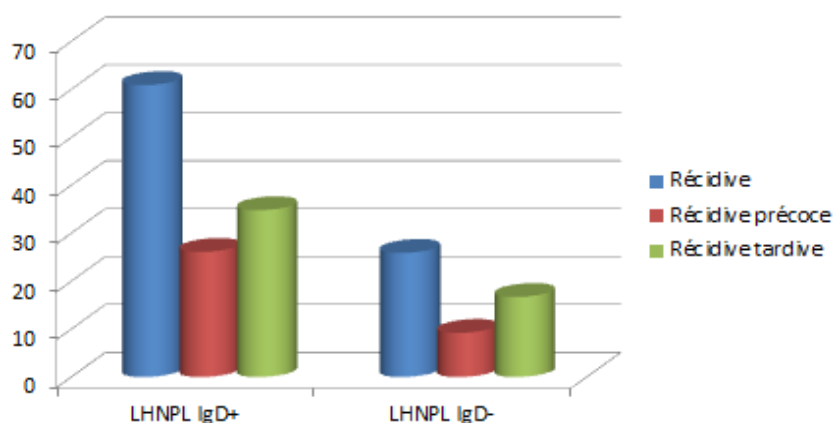
Les cellules tumorales sont aussi souvent entourées de rosettes de lymphocytes T CD57+ (67,9% vs. 68,3%) et PD1+ (69,6% vs. 85,2%) (**Graphique 9**).



Graphique 9 : Caractéristiques immunophénotypiques des cellules tumorales et du fond lymphocytaire dans les LHNPL IgD+ en comparaison avec celles dans les LHNPL IgD-

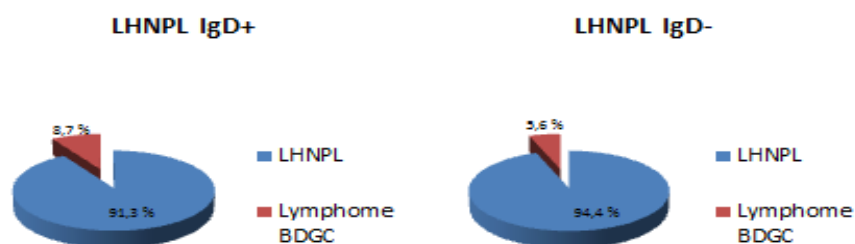
3-4- Profil évolutif :

Le taux de récurrence est plus élevé pour les cas IgD+ (60,9% vs. 25,9%). Ces récurrences sont précoces (< 12 mois après l'arrêt du traitement) dans 26,1% des cas (vs 9,2%), et tardives (> 12 mois après l'arrêt du traitement) dans 34,8% des cas (vs 16,7%) (**Graphique 10**).



Graphique 10 : Profils évolutifs des LHNPL IgD+ en comparaison avec ceux des LHNPL IgD-

Le taux de transformation en lymphome de haut grade (lymphome B diffus à grandes cellules) est de 8,7% pour les cas IgD+ versus 5,6% pour les cas IgD- (Graphique 11).



Graphique 14 : Pourcentage de transformation en lymphome BDGC des LHNPL IgD+ en comparaison avec celui des LHNPL IgD-

Pour ces cas de LHNPL IgD+, la transformation en lymphome B de haut grade a été observée chez deux patients après respectivement une 2^{ème} récurrence et une 3^{ème} récurrence de LHNPL (Figure 20).

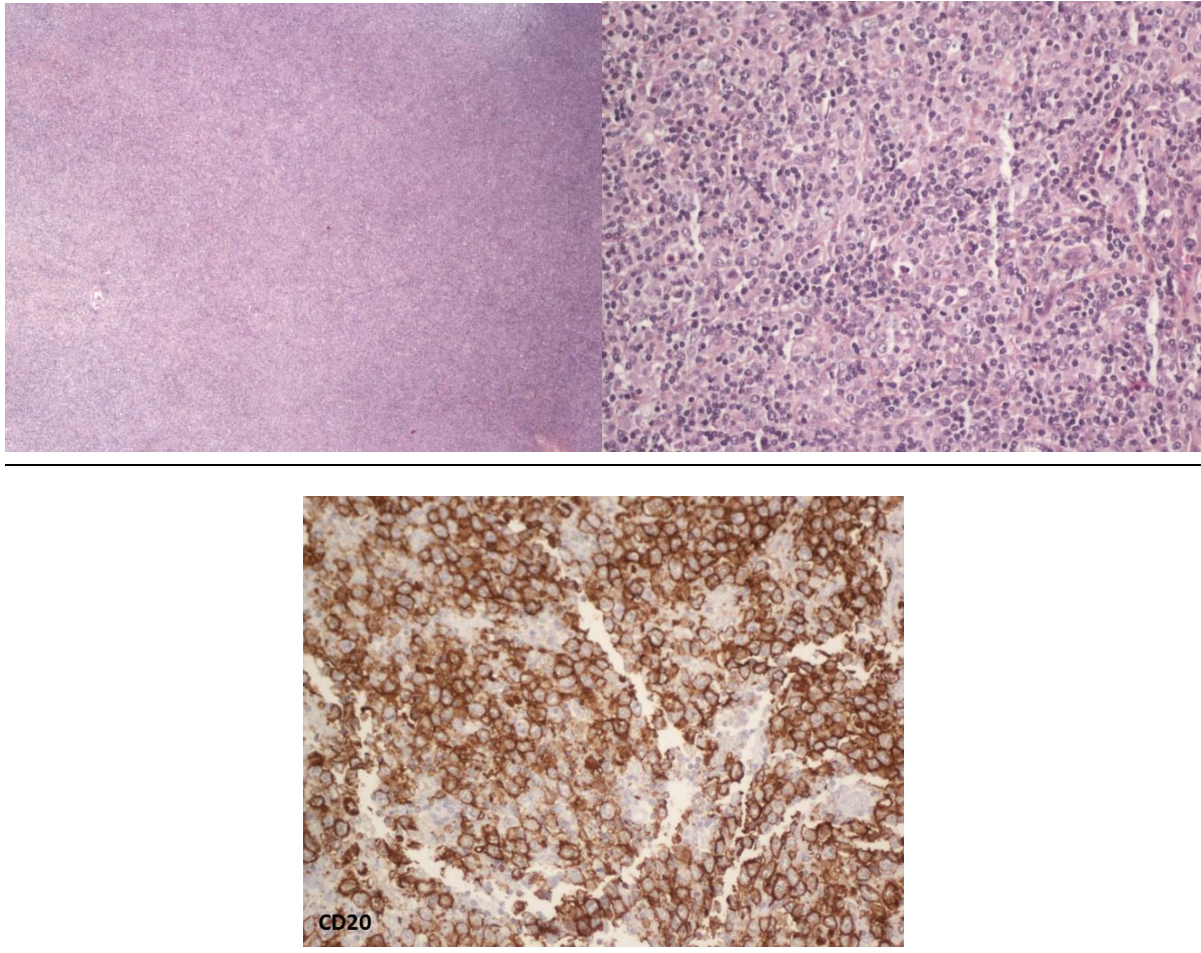


Figure 20 : Transformation d'un LHNPL IgD+ en lymphome BDGC : prolifération lymphoïde d'architecture diffuse comportant de nombreuses cellules tumorales (blastes mononucléés) CD20+

4- Etude de l'expression de l'EBV :

L'EBV a été détecté en hybridation in-situ dans un seul cas (Figure 21).

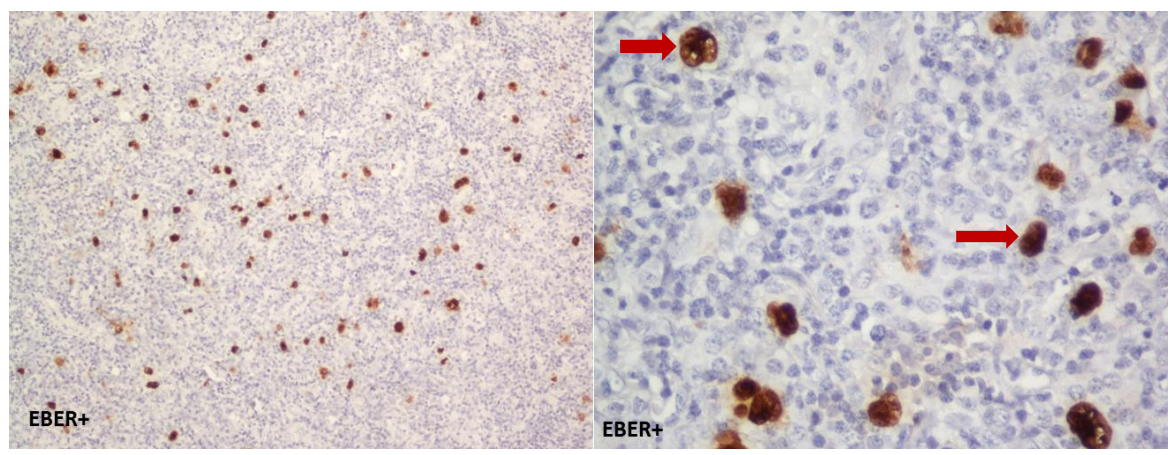


Figure 21 : EBV détecté dans les cellules LP par hybridation in-situ (sonde EBER)

Les caractéristiques anatomo-cliniques et immunophénotypiques de ce LHNPL EBV+ sont résumées dans les tableaux suivants (Tableaux 6-7):

Sexe	Age	Ganglion	Clinique	Architecture
Masculin	65	Axillaire	Adénopathie isolée	Nodulaire et diffuse

Tableau 6 : Caractéristiques anatomo-cliniques du cas de LHNPL EBV+

CD20	CD79a	EMA	BCL6	CD30	CD15	PAX5	BOB1	OCT2	MUM1	IgD
+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	-

Tableau 7 : Profil immunophénotypique du cas de LHNPL EBV+

Dans trois autres cas, il a été noté la présence de cellules réservoirs EBV+, en l'absence de marquage des cellules tumorales (**Figure 22**).

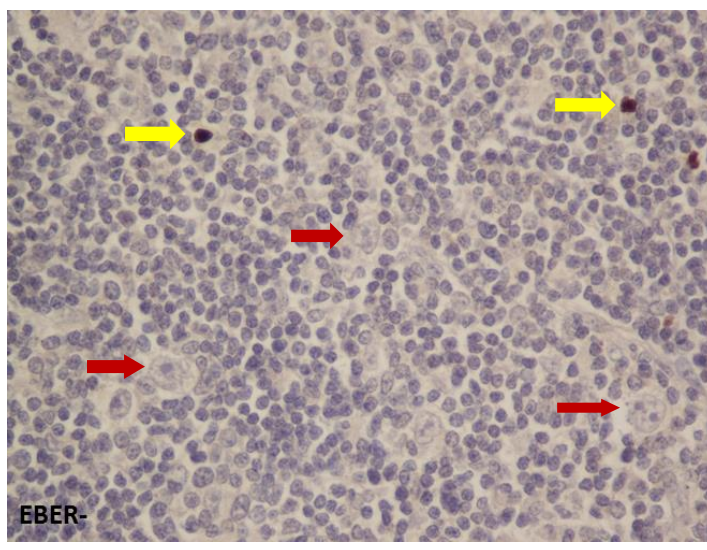


Figure 22 : Cellules LP EBV- (flèches rouges). Présence de cellules lymphocytaires réservoirs EBV+ (sonde EBER) (flèches jaunes)

5- Etude de la clonalité lymphocytaire :

Une monoclonalité lymphocytaire B a été retrouvée dans 6 cas (**Figure 23**), ces derniers étaient caractérisés par un nombre élevé de cellules tumorales (**Figure 24**).

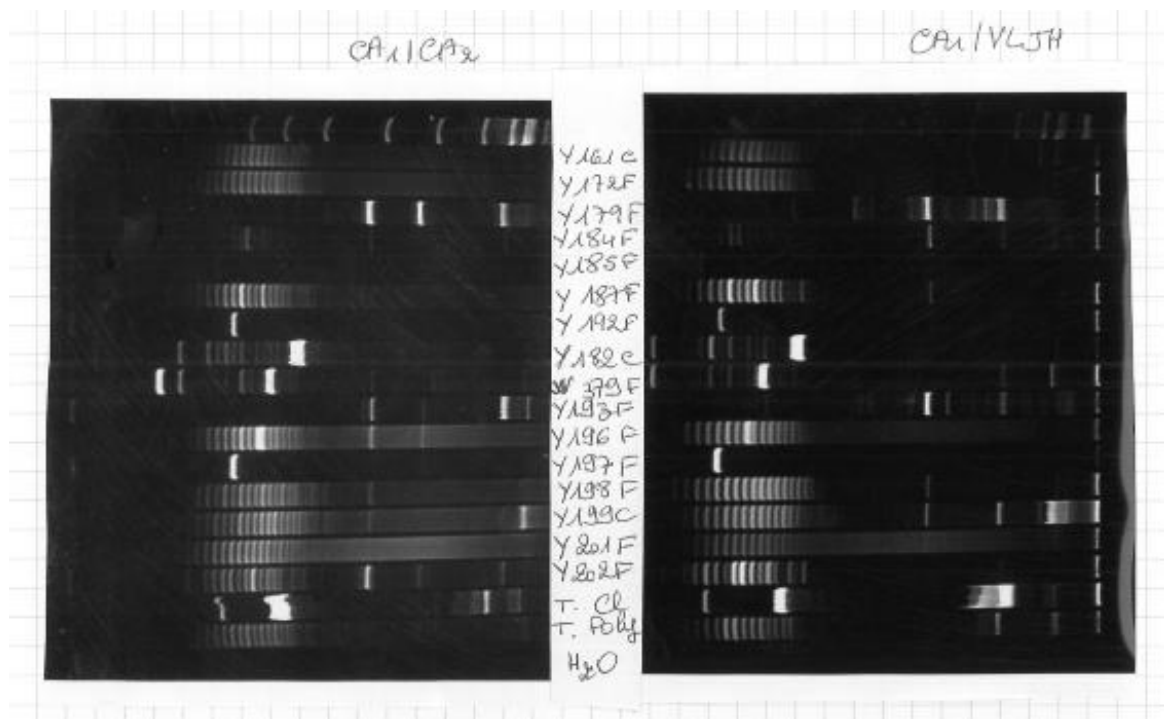


Figure 23 : Résultats de la clonalité lymphocytaire réalisée au service

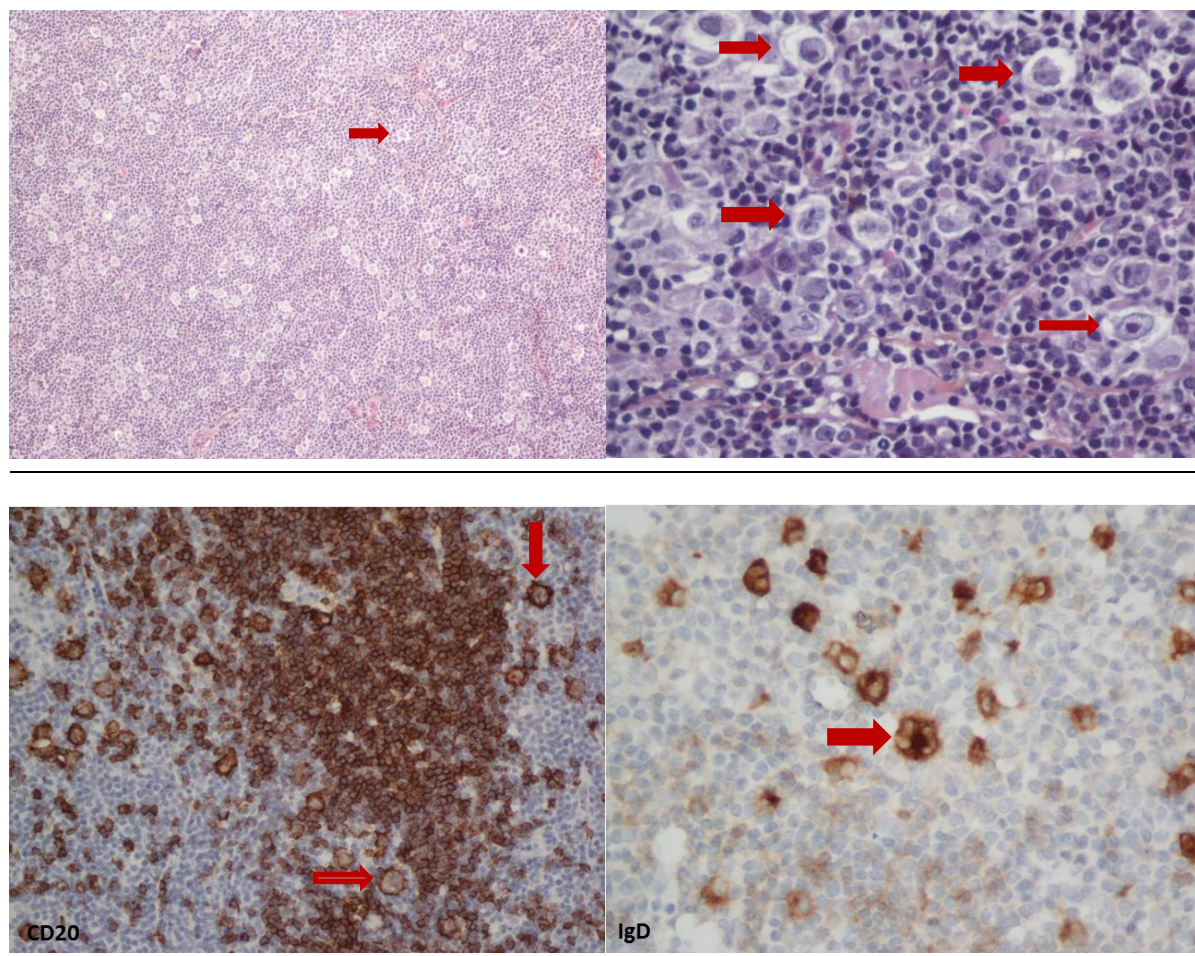


Figure 24 : LHNPL avec de nombreuses cellules tumorales (LP cells) CD20+ et IgD+

DISCUSSION

1 – Clinique :

Le LHNPL est rare, ne représentant que 5% de tous les lymphomes Hodgkiniens [1].

Les hommes sont plus souvent atteints que les femmes et l'âge moyen de survenue est de 30–50 ans [23]. L'âge moyen retrouvé dans notre cohorte est de 40ans. Dans la majorité des cas, l'atteinte est ganglionnaire périphérique, le plus souvent de topographie cervicale, axillaire ou inguinale, réalisant un stade I ou II, sans autre signe clinique et sans signe biologique d'activité [23]. Cette topographie cervicale préférentielle a également été retrouvée dans notre cohorte. Les adénopathies peuvent être très volumineuses.

L'atteinte médiastinale est rare, contrairement aux différents types de lymphomes de Hodgkin classiques [23]. Elle a été retrouvée dans seulement 3,2% des cas dans notre étude.

Seulement 5 à 10% des patients présentent une maladie disséminée (4,8% dans notre cohorte). L'atteinte médullaire (stade IV) rare, est en général de mauvais pronostic [1,4]. Cette atteinte a été retrouvée dans seulement deux cas dans notre étude (*Figure 25*). La rate et le foie sont rarement atteints [23, 24] (un seul cas d'atteinte hépatique dans notre étude) (*Figure 26*).

Cependant, le LHNPL peut s'observer à tout âge, dans les deux sexes, et peut être largement disséminé.

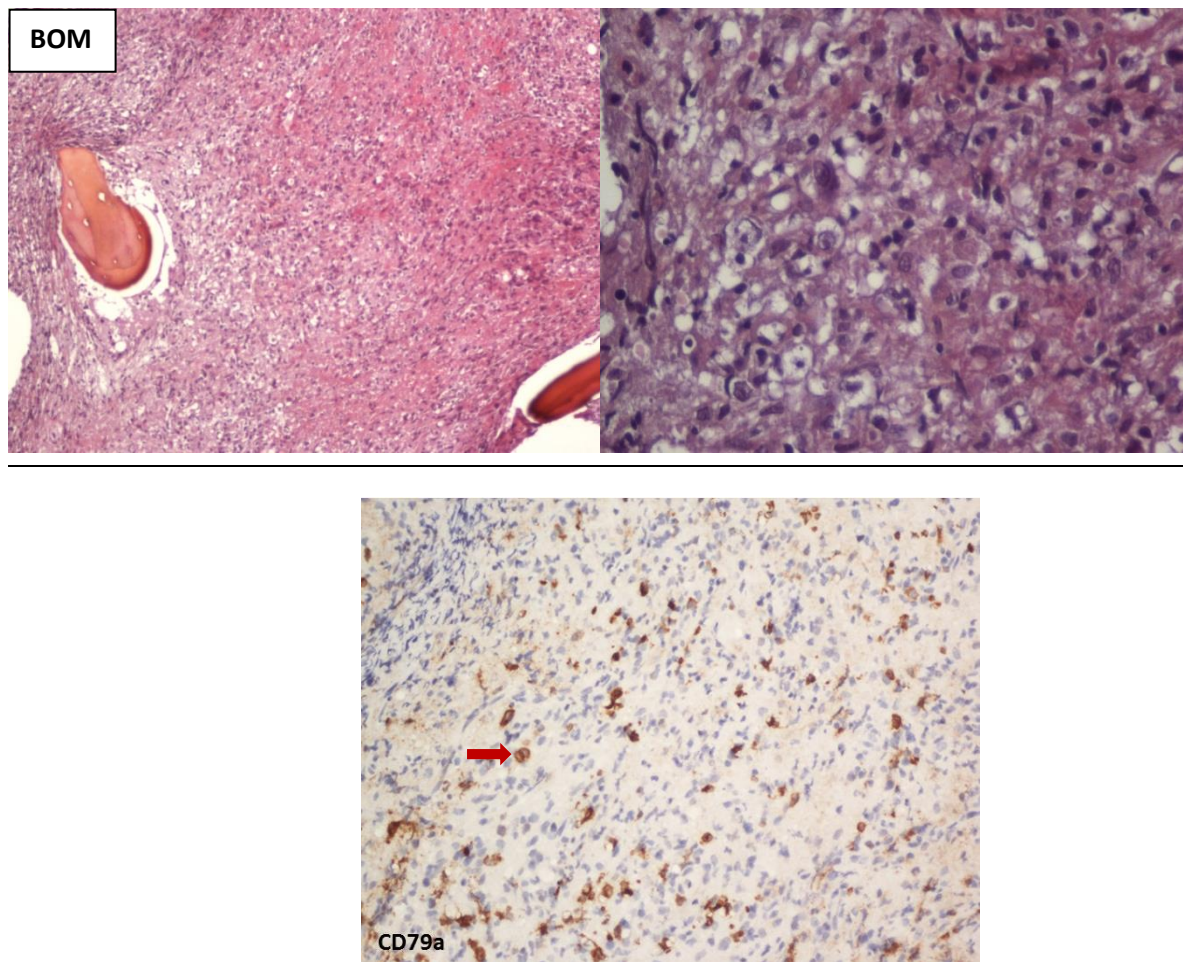


Figure 19: Atteinte médullaire par le LHNPL (HES x 4, HES x 40).

L'anticorps anti-CD79a marque les cellules LP.

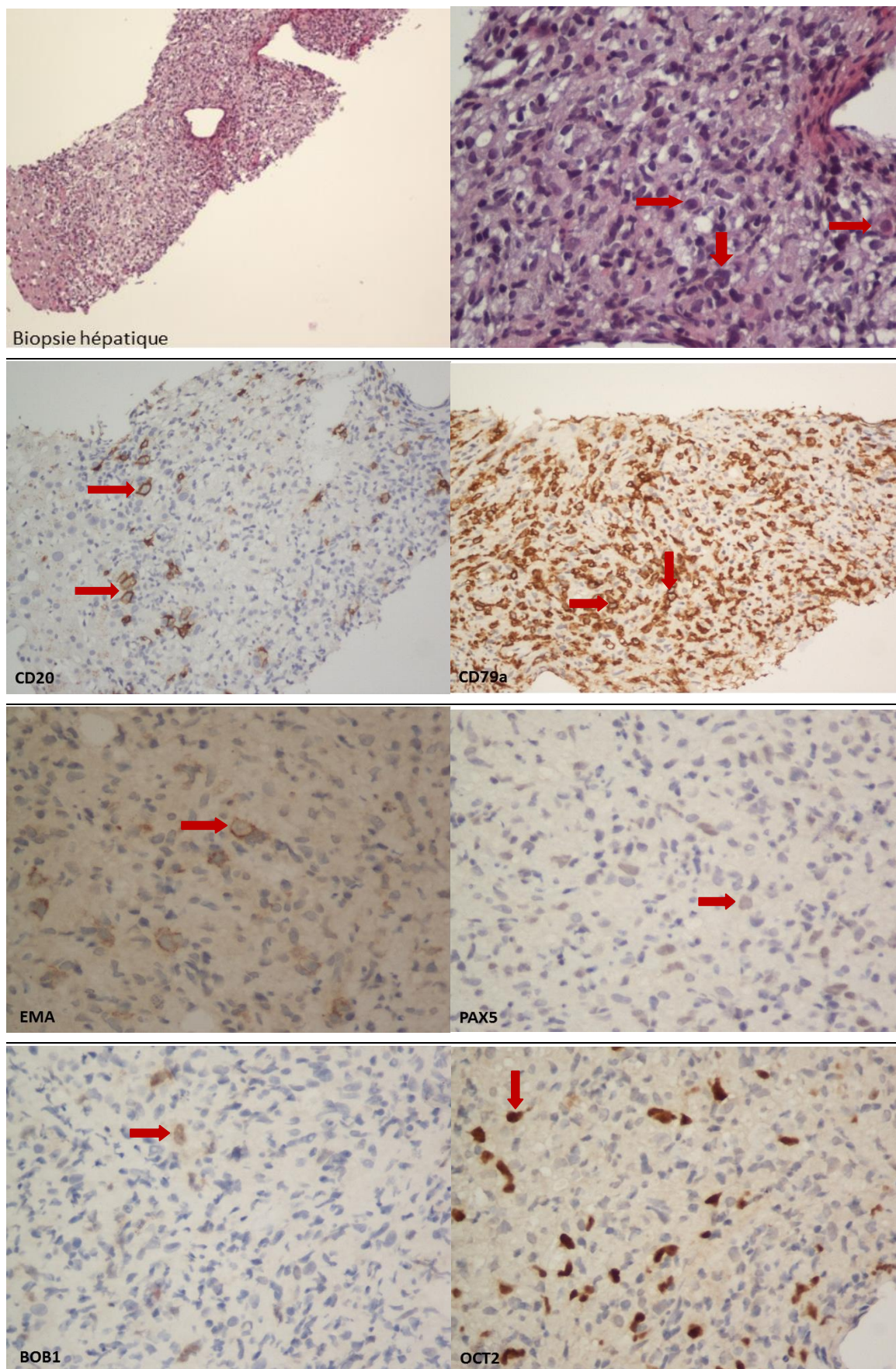


Figure 20: Atteinte hépatique par le LHNPL. Les cellules LP expriment CD20, CD79a, EMA et PAX5. Elles co-expriment BOB-1 et OCT-2.

2- Diagnostic positif :

2-1- Morphologie :

- **Architecture générale :**

L'architecture ganglionnaire est détruite par une prolifération d'architecture nodulaire ou nodulaire et diffuse (**Figure 27**).

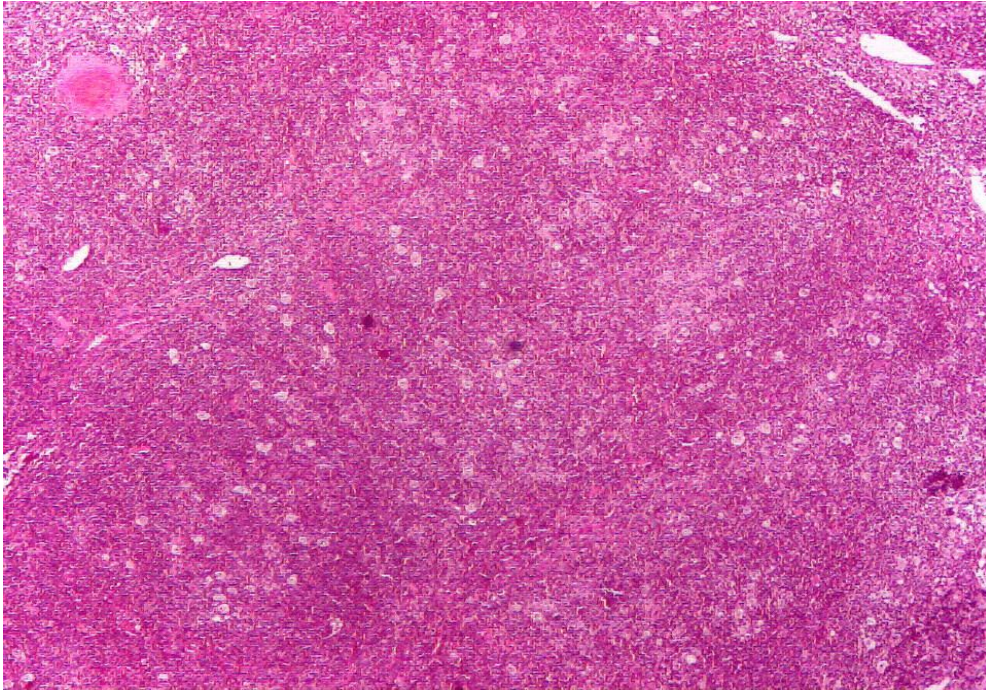


Figure 27 : Aspect morphologique classique du lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire (architecture nodulaire) (HES x 2)

Dans notre cohorte, le LHNPL revêtait le plus souvent une architecture nodulaire (82,4%). L'atteinte ganglionnaire est partielle dans la moitié des cas, respectant en périphérie une couronne de parenchyme ganglionnaire comprimé [25] (**Figure 28**).

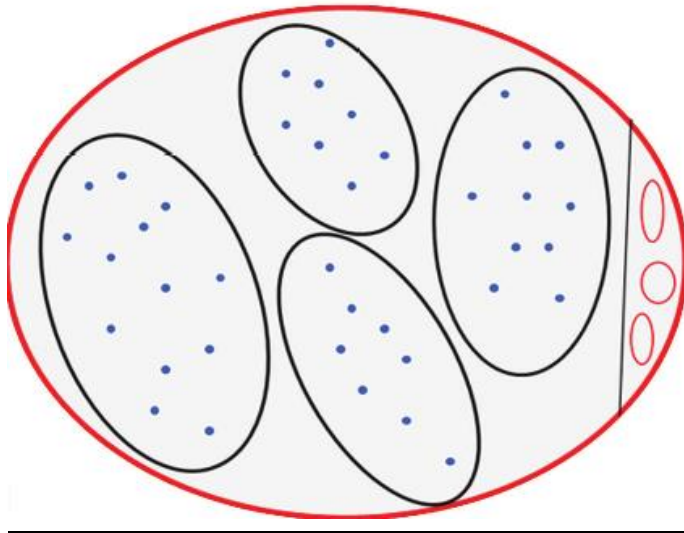


Figure 28: Représentation schématique d'un ganglion détruit par une prolifération nodulaire refoulant en périphérie une couronne de tissu ganglionnaire

Les nodules, souvent de grande taille, sont faits d'un faible nombre de cellules tumorales dispersées au sein de nombreuses cellules réactionnelles.

- **Cellules tumorales :**

Les cellules tumorales, dites cellules « popcorn », sont maintenant dénommées cellules LP, selon la dernière terminologie de l'OMS [1]. Elles sont de grande taille, caractérisées par un cytoplasme peu abondant et un noyau volumineux polylobé aux lobes étroits, avec une chromatine finement dispersée, un ou plusieurs petits nucléoles basophiles, souvent plaqués contre la membrane nucléaire et généralement plus petits que ceux des cellules de Reed–Sternberg du lymphome de Hodgkin classique [26, 24] (Figure 29).

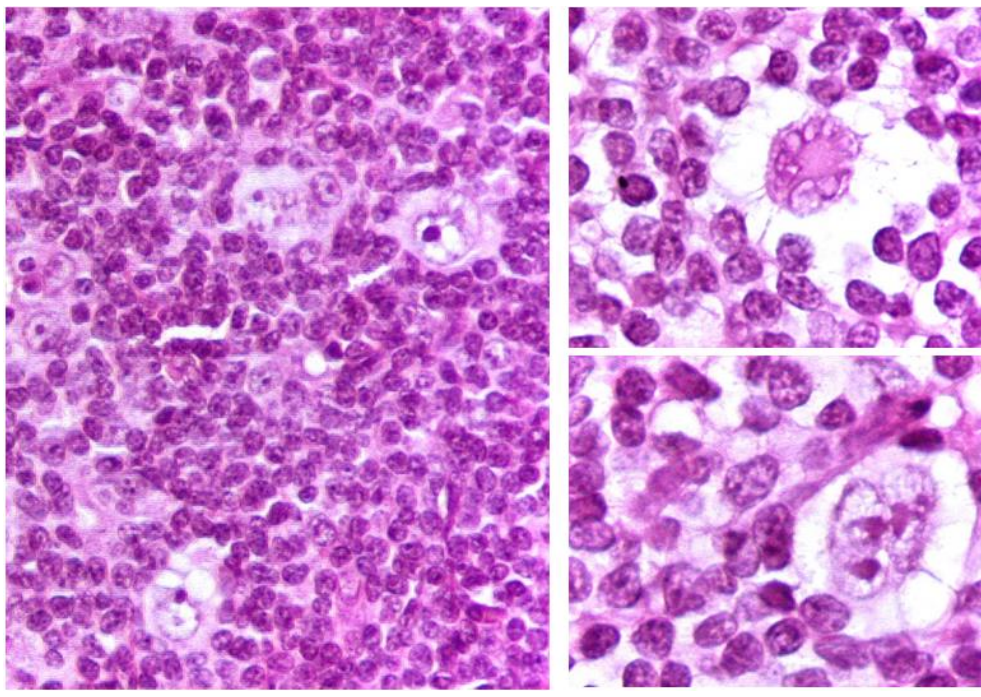


Figure 29 : Caractéristiques morphologiques des cellules tumorales (cellules « popcorn » ou LP cells) du LHNPL

Elles sont habituellement peu nombreuses et localisées dans des nodules lymphoïdes volumineux et expansifs. Elles sont parfois présentes dans les zones inter-nodulaires. Des cellules de type Hodgkin et/ou Reed-Sternberg et/ou lacunaires peuvent être présentes en faible nombre dans la moitié des cas [5,26]. Dans notre étude, ces cellules ont été observées dans 44,8% des cas, elles sont toujours associées à des cellules LP typiques.

- **Fond cellulaire :**

Le fond cellulaire est constitué de petits lymphocytes agencés en nodules associés à une quantité variable d'histiocytes et de cellules épithélioïdes. Les cellules épithélioïdes prédominent dans 22% des cas [5] (18,4% dans notre série). Les plasmocytes, les polynucléaires neutrophiles et éosinophiles sont habituellement absents [5, 24–25].

- **Autres caractéristiques morphologiques :**

Des reliquats de centres germinatifs sont rares dans les nodules du LHNPL, alors qu'ils sont typiquement retrouvés dans les nodules du lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes [27]. Une hyperplasie folliculaire avec des centres germinatifs en transformation progressive peut être observée en périphérie de la lésion, ou bien sur des biopsies ganglionnaires prélevées avant ou après le diagnostic de LHNPL [16, 28]. La présence de centres germinatifs en transformation progressive a été observée dans 5,6% des cas dans notre cohorte.

Les remaniements fibreux inter-nodulaires sont rares lors du diagnostic initial, mais peuvent être présents lors des récives [27] (**Figure 30**). La présence de ces remaniements fibreux peut prêter à confusion avec la fibrose annulaire observée dans le lymphome de Hodgkin scléro-nodulaire. L'étude du fond cellulaire et l'immunophénotypage permettent de redresser le diagnostic dans ces cas.

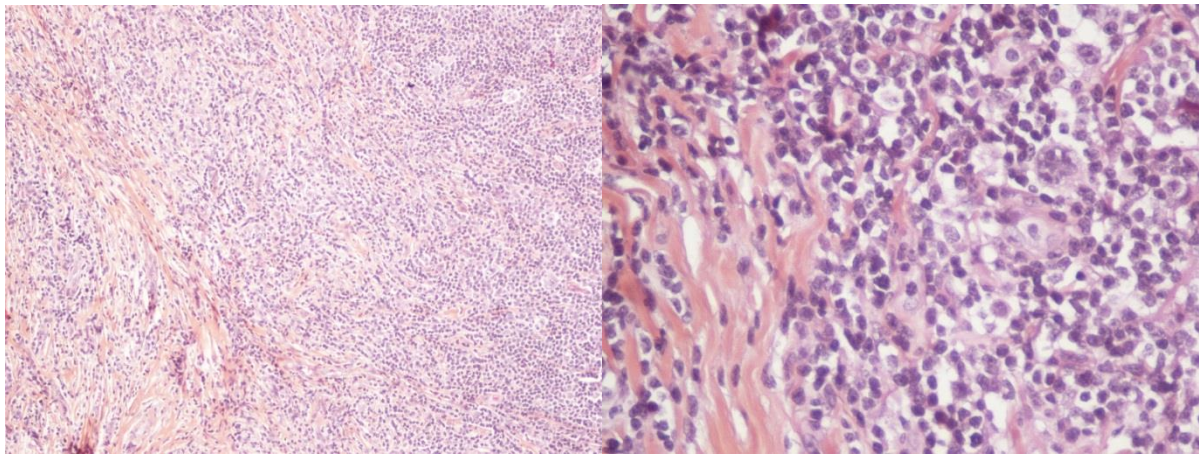


Figure 30: LHNPL récidivant : Présence de remaniements fibreux inter-nodulaires

(HES x 4, HES x 40)

2-2- Immunophénotype :

- **Cellules tumorales :**

Les cellules LP sont de phénotype lymphoïde B et ont un profil immunophénotypique distinct de celui des cellules de Sternberg du lymphome de Hodgkin classique. Elles expriment habituellement le CD45 et les marqueurs B : CD20, CD79a, ainsi que le BCL6 [1, 12, 15]. Ces marqueurs sont positifs sur la quasi-totalité des cas de notre étude. La chaîne J est exprimée dans la majorité des cas [1, 12, 15].

L'EMA est exprimé dans plus de 50% des cas et les cellules tumorales montrent un marquage membranaire et golgien caractéristique [27] (**Figure 31**). La positivité de l'EMA a été plus souvent retrouvée dans notre étude, avec un pourcentage de 87,2%.

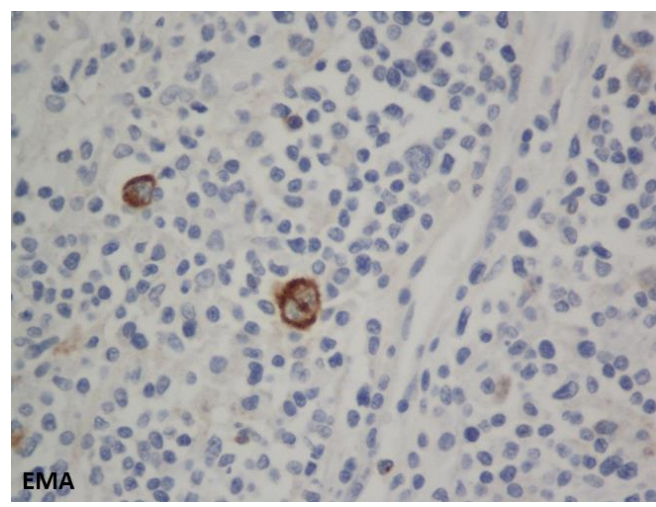


Figure 31: Marquage caractéristique membranaire et golgien des cellules LP avec l'anticorps anti-EMA

Les cellules LP n'expriment pas le CD15 ni le CD30, excepté dans de rares cas où le CD30 peut être exprimé par quelques cellules tumorales [5] (CD30 positif sur

seulement 1,5% des cas dans notre étude). En revanche, le CD30 marque fréquemment des cellules de grande taille, mais plus petites que les cellules LP, correspondant à des immunoblastes intra- et inter-folliculaires qu'il ne faut surtout pas confondre avec les cellules tumorales (Figure 32).

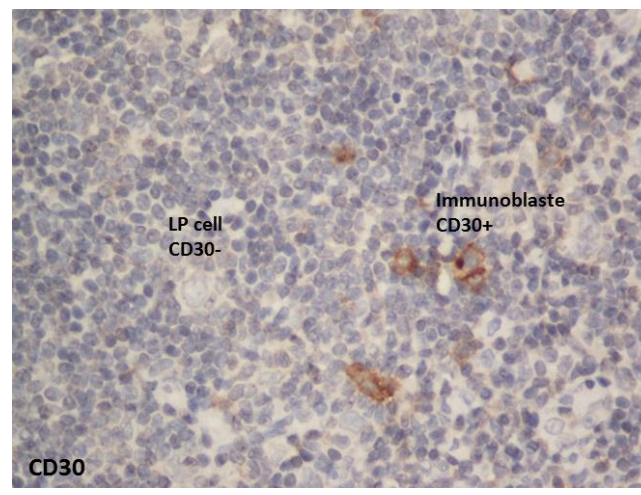


Figure 32: Immunomarquage avec l'anti-CD30 : Les cellules LP sont négatives. La positivité du marquage est observée au niveau d'un immunoblaste.

Les cellules LP sont IgD positives dans 9 à 27% des cas [7].

L'expression de PAX5 ne permet pas la distinction entre un LHNPL et un lymphome de Hodgkin classique, bien que le marquage soit plus faible dans ce cas, et avec la plupart des lymphomes B non Hodgkiniens [13].

D'autres anticorps, comme le BOB.1 et l'OCT-2, peuvent être utiles en cas de diagnostic différentiel difficile avec un lymphome de Hodgkin classique : les cellules LP expriment toujours ces deux facteurs de transcription des cellules B, à l'inverse des cellules de Sternberg du lymphome de Hodgkin classique [13, 29–30]. La co-expression de BOB.1 et OCT2 est également observée dans la plupart des lymphomes B non Hodgkiniens [30].

L'expression du facteur de transcription IRF4/MUM-1 caractéristique des cellules B centro-germinatives « tardives » ou post centro-germinatives, des plasmocytes et d'un sous-groupe de petits lymphocytes T, est classiquement observée dans les lymphomes de Hodgkin classique, alors que seule une minorité des LHNPL exprime ce marqueur [5, 31] (**Tableau 8**).

CD45	CD20	CD79a	BCL6	Chaîne J	EMA	CD15	CD30	IgD	PAX5	BOB1	OCT2	MUM1
+	+	+	+	+	>50%	-	-	9-27%	+	+	+	-

Tableau 8 : Immunophénotype des cellules tumorales dans les LHNPL

- **Fond cellulaire :**

Les nodules lymphoïdes sont constitués de cellules B CD20+, ressemblant sur le plan immunophénotypique aux cellules du manteau (IgM+ et IgD+)[7], associées à de nombreux lymphocytes T helper intra-folliculaires (TFH) de phénotype CD3+ CD4+ CD57+ PD1+ BCL6+ CXCL13+[1, 32–33]. Ces lymphocytes TFH forment des rosettes au pourtour des cellules tumorales. L'anticorps anti-PD1 (programmed-death 1), beaucoup plus sensible que le CD57 dans la détection des cellules TFH, est positif dans 87% des cas de LHNPL avec une architecture nodulaire classique et dans 40 à 50% des formes diffuses [32–33]. Les cellules T cytotoxiques CD8+ Tia1+ sont rares ou absentes[27] (**Tableau 9**).

Lymphocytes B	Majoritaires	CD20+ IgM+ et IgD+
Lymphocytes T	Minoritaires De type TFH	CD3+, CD4+ CD57+, PD1+, BCL6+, CXCL13+ LT CD8+ et Tia1+ rares ou absents.

Tableau 9 : Immunophénotype des cellules du fond lymphocytaire accompagnant les cellules tumorales dans le LHNPL

- Réseau de cellules folliculaires dendritiques

Ces nodules sont sous-tendus par des réseaux élargis de cellules folliculaires dendritiques, bien mis en évidence avec les anticorps anti-CD21 ou CD23 [26–28] (Figure 33).

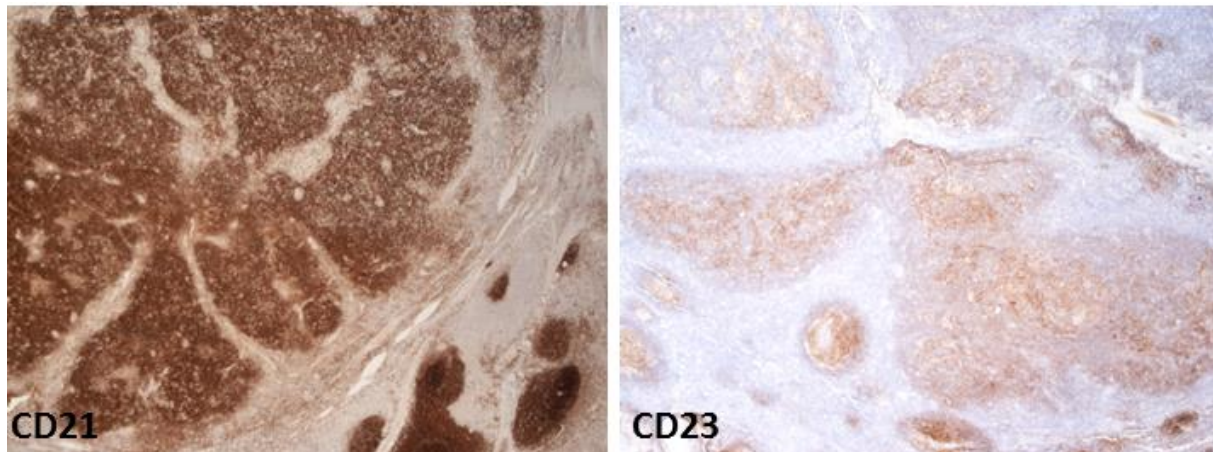


Figure 33: Immunomarquage avec l'anti-CD21 et l'anti-CD23 montrant un réseau expansif de cellules folliculaires dendritiques.

Différentes variantes ont été décrites à partir de critères morphologiques et immunophénotypiques, et notamment la présence de réseaux de cellules folliculaires dendritiques identifiables et de cellules T PD-1+ autour des cellules tumorales [32, 34] : la forme nodulaire classique, la forme nodulaire serpigineuse avec des nodules B interconnectés ponctués de cellules LP, la forme nodulaire avec une composante extra-nodulaire prédominante de cellules LP, la forme nodulaire riche en cellules T, la forme diffuse avec un fond riche en petits lymphocytes B, et enfin la forme avec plages diffuses riches en cellules T [34]. Le LHNPL peut en effet simuler un lymphome B riche en cellules T (LBRCT) dans certaines lésions récidivantes où les cellules T ont colonisé les nodules B et détruit l'architecture nodulaire. Ces lésions, anciennement dénommées LHNPL avec plages diffuses sont actuellement décrites sous le terme de LHNPL, LBRCT-like [35]. Dans les biopsies

chirurgicales, il est relativement facile de mettre en évidence des zones nodulaires résiduelles grâce à la mise en évidence de réseaux de cellules folliculaires dendritiques avec l'anti-CD21 ou CD23. Selon les critères actuels de l'OMS, la détection d'un seul nodule typique de LHNPL au sein d'une prolifération par ailleurs diffuse suffit à exclure le diagnostic de LBRCT primitif [1]. Dans ces cas simulant un LBRCT, la détection de l'expression de l'IgD peut être d'une grande aide diagnostique. Cette expression est retrouvée dans la majorité des LHNPL ayant cette présentation morphologique [7]. De plus, la mise en évidence de cellules lymphoïdes B et de cellules T CD4+ PD1+ dans le fond est plus en faveur du diagnostic de LHNPL, bien que cela ne soit pas spécifique de cette entité [27,33]. Le diagnostic différentiel peut être cependant difficile sur des prélèvements biopsiques. La reconnaissance de cette dernière forme a une pertinence clinique car elle est associée à la survenue de récurrences, mais pas à un comportement clinique agressif [7,28,32].

2-3- Etude de l'IgD :

L'immunomarquage avec la chaîne lourde d'immunoglobuline "IgD" est utilisé en pratique pour souligner la zone du manteau dans les biopsies ganglionnaires. En effet, les cellules B naïves de la zone du manteau co-expriment IgM et IgD[35,36]. Dans ce contexte, l'étude de l'expression de l'IgD est particulièrement utile dans les cas où il existe une désorganisation de la zone du manteau, comme dans la transformation progressive des centres germinatifs et dans le LHNPL [7].

Dans le LHNPL, il a été observé une positivité de l'IgD dans les lymphocytes B de la zone du manteau. Dans certains cas, les cellules LP sont également positives avec l'IgD. Cette expression inattendue a donné suite à une étude ayant pour but de rechercher d'éventuelles particularités anatomo-cliniques de ces LHNPL IgD positifs[7].

- **Clinique :**

L'expression de l'IgD est retrouvée dans 9 à 27% des cas[7]. Dans notre cohorte de 125 cas de LHNPL, la positivité de l'IgD a été observée dans 30,9% des cas. Comme dans l'étude de Prakash [7], seule autre étude ayant comparé les LHNPL IgD+ et les LHNPL IgD-, nous avons observé que les cas IgD+ avaient des présentations clinique et morphologique distinctes. En effet, ces lymphomes sont caractérisés par un âge de survenue beaucoup plus jeune, avec une moyenne d'âge de 31 ans dans notre étude et de 21 ans dans l'étude de Prakash [7] et par une nette prédominance masculine. L'atteinte des ganglions cervicaux est plus fréquente (près de 50%) (**Tableau 10**).

	Cas de LHNPL	Cas IgD+	Moyenne d'âge	Sexe ratio	Atteinte cervicale
Etude de Prakash	180	27%	21 ans	23/1	56%
Notre étude	125	30,9%	31 ans	10,5/1	48,3%

Tableau 10: Comparaison des caractéristiques anatomo-cliniques des LHNPL IgD+ de l'étude de Prakash[7] et de notre étude.

- **Morphologie :**

Sur le plan morphologique, comme observé dans notre cohorte, les cellules LP sont beaucoup plus souvent retrouvées en extra-folliculaire et le fond inflammatoire est plus riche en petits lymphocytes T [7, 34].

Cette présentation morphologique peut prêter à confusion avec un lymphome B diffus riche en cellules T ou encore avec un lymphome T. La distinction entre le LHNPL et ces deux lymphomes est primordiale car leurs comportements cliniques respectifs sont totalement différents, nécessitant des approches thérapeutiques différentes [38–40]. L'analyse de la présentation clinique ainsi que l'immunophénotypage, et notamment l'expression de l'IgD, représentent dans ces cas les clés du diagnostic.

- **Immunohistochimie :**

Sur le plan immunohistochimique, les cellules tumorales dans le LHNPL IgD+ ont un immunophénotype similaire à celles des LHNPL IgD-. En outre, elles n'expriment pas d'autres chaînes lourdes d'Ig, notamment pas l'IgM [7].

2-4- Etude de l'EBV :

Le LHNPL a été longtemps considéré comme EBV- [1, 16, 28, 32–33]. Cependant, une étude récente du National Cancer Institute parue en 2014 [41], a retrouvé une expression de l'EBV par technique d'hybridation in-situ (EBER ISH) dans

12 cas de LHNPL parmi les 302 cas étudiés. Bien que ces 12 cas possèdent une morphologie et un immunophénotype typique de LHNPL, ils présentaient cependant quelques caractéristiques atypiques, incluant une fibrose capsulaire, des centres germinatifs atrophiques et des cellules LP atypiques ou pléomorphes [41]. Le CD20 et l'OCT-2 montraient une positivité forte et diffuse, sauf dans un seul cas. Le CD79a et le PAX5 étaient faibles et/ou variables. Les cas EBV+ montraient plus souvent une positivité avec le CD30 (75% versus 25% pour les cas EBV-). Le CD15 était par contre négatif dans tous les cas[41] (**Tableau 11**).

	All Patients (n = 302)	EBV ⁺ (n = 12)	EBV ⁻ (n = 290)	Comparison of EBV ⁺ vs. EBV ⁻ <i>P</i>
Age, median (range)	19 (4-80)	25.5 (4-62)	19 (4-80)	NS
M:F ratio	5.2:1	5:1	5.3:1	NS
CD20	99% (299/301)	100% (12/12)	99% (287/289)	NS
CD79a	98% (49/50)	100% (6/6)	98% (43/44)	NS
PAX5	100% (73/73)	100% (8/8)	100% (65/65)	NS
OCT-2	99% (166/167)	100% (11/11)	99% (155/156)	NS
BOB.1	90% (43/48)	60% (3/5)	93% (40/43)	NS
BCL6	96% (117/122)	91% (10/11)	96% (107/111)	NS
EMA	42% (59/142)	0% (0/8)	44% (59/134)	0.02
CD30	28% (75/270)	75% (9/12)	25% (66/258)	0.0007
CD15	3% (8/266)	0% (0/12)	3% (8/254)	NS
IgD	57% (119/208)	20% (2/10)	59% (117/198)	ND*

*Statistical analysis not performed because IgD staining was performed on mostly younger patients (median age 16 y), a population with a known higher incidence of IgD⁺ LP cells.
F indicates female; M, male; ND, not done; NS, not significant.

Tableau 11: Caractéristiques cliniques et immunophénotypiques des LHNPL EBV+ de la cohorte du National Cancer Institute [41]

Dans notre cohorte, nous avons également retrouvé une positivité de l'EBV (par hybridation in-situ) dans un prélèvement ganglionnaire axillaire chez un patient de 65 ans. Ce cas de LHNPL EBV+ ne montrait pas de fibrose capsulaire, mais plutôt des remaniements fibreux inter-nodulaires. Les cellules LP montraient un certain pléomorphisme cellulaire et des centres germinatifs atrophiques ont pu être mis en évidence grâce à un immunomarquage des cellules folliculaires dendritiques avec le CD21 et le CD23.

Sur le plan immunophénotypique, les cellules tumorales exprimaient CD20, CD79a, EMA, BOB1, OCT2 et faiblement PAX5. Les cellules LP exprimaient également

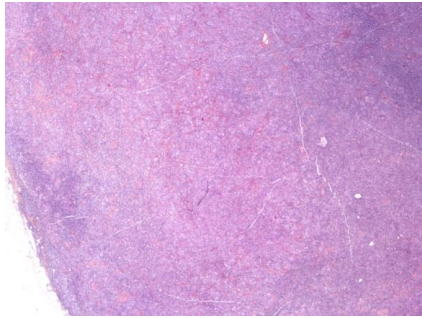
le CD30, mais pas le CD15. L'IgD était négative, ne marquant que les petits lymphocytes B du fond cellulaire (**Tableau 12**) (**Figure 34**).

	LHNPL EBV+	CD20	CD79a	BCL6	PAX5	BOB1	OCT2	EMA	CD30	CD15	IgD
Cohorte NCI	12/302	+ 99%	+ 98%	+ 91%	+ 10%	+ 60%	+ 100%	-	+ 75%	-	+ 20%
Notre cohorte	1/125	+	+	+	+	+	+	+	+	-	-

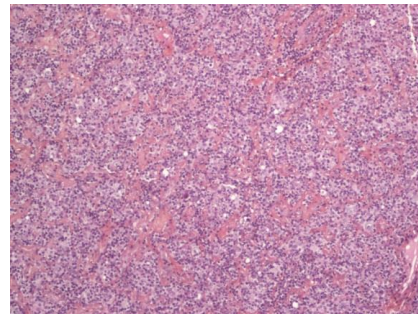
Tableau 12: Comparaison de l'immunophénotype des cellules tumorales dans les LHNPL EBV+ de la cohorte du National Cancer Institute (NCI) [41] et de notre cohorte

Ces résultats démontrent bien que certains LHNPL peuvent être EBV+. La positivité de l'EBV ne devrait donc pas faire écarter le diagnostic de ce lymphome.

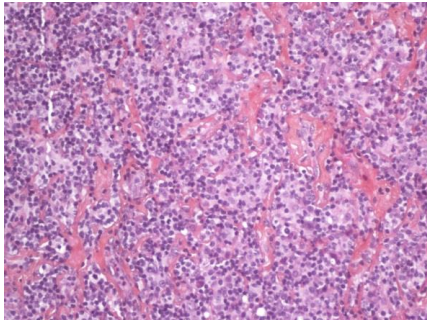
Lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire EBV+



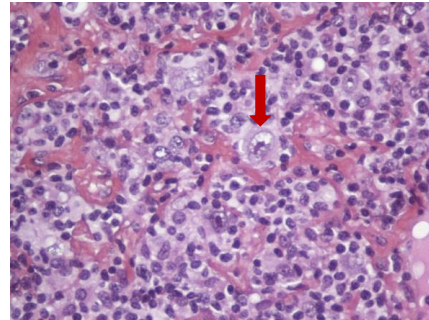
HES (x2): Architecture nodulaire et diffuse.



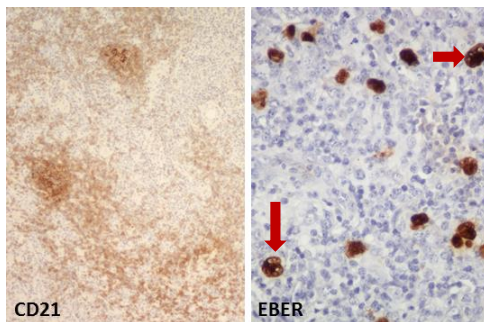
HES (x10): Fibrose inter- et intra-nodulaire.



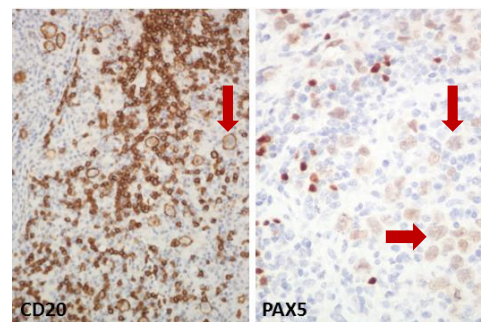
HES (x20): Cellules LP mêlées à des lymphocytes et histiocytes séparés par des travées fibreuses.



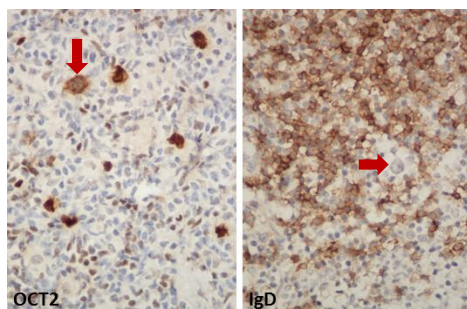
HES (40): Cellules LP d'aspect atypique.



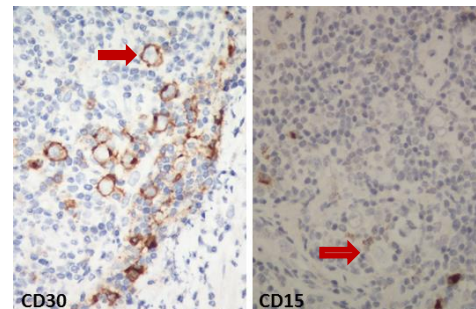
Le CD21 marque le réseau de CFD et met en évidence des centres germinatifs atrophiques.
Cellules LP EBV+: sonde EBER (HIS).



Les cellules LP expriment fortement le CD20 et faiblement le PAX5.



Cellules LP OCT2+ et IgD- .
L'IgD marque les petits lymphocytes B du fond.



Cellules LP CD30+ mais CD15-.

Figure 28 : Caractéristiques morphologiques et immunophénotypiques du cas de LHNPL EBV+ de notre cohorte

Le LHNPL EBV+ peut donc être difficile à distinguer du lymphome de Hodgkin classique du fait d'un aspect atypique des cellules LP, de la faible expression du PAX5 et de la possible expression du CD30. Cependant, l'aspect général ainsi que le phénotype B avec une positivité forte et diffuse du CD20 et une expression de l'OCT2 confortent le diagnostic de LHNPL dans ces cas.

3– Diagnostics différentiels :

Notre cohorte a pu démontrer la difficulté du diagnostic du LHNPL. En effet, un taux élevé (41,6%) de discordance entre les diagnostics donnés par les pathologistes ayant adressé les cas pour relecture et les diagnostics retenus par les relecteurs référents a été observé. Les deux principaux problèmes de diagnostic ont été posés avec le lymphome de Hodgkin classique (57,8%) et le lymphome B diffus à grandes cellules riche en cellules T et/ ou en histiocytes (6,7%).

L'étude de la présentation clinique et évolutive, des caractères morphologiques, de l'immunophénotype des cellules tumorales ainsi que du fond cellulaire, et éventuellement du profil moléculaire permettent la distinction entre ces lymphomes. Cette distinction est primordiale pour la prise en charge thérapeutique et pour le pronostic.

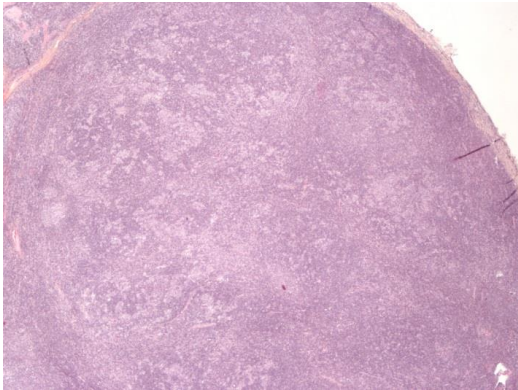
3-1– Lymphome de Hodgkin classique :

Le lymphome de Hodgkin classique (LHc), d'architecture nodulaire (LH classique scléro-nodulaire, mais surtout le lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes), est le diagnostic différentiel principal du LHNPL. Il est important de faire la distinction entre ces deux entités car elles ont un pronostic et une prise en charge thérapeutique très différents [27].

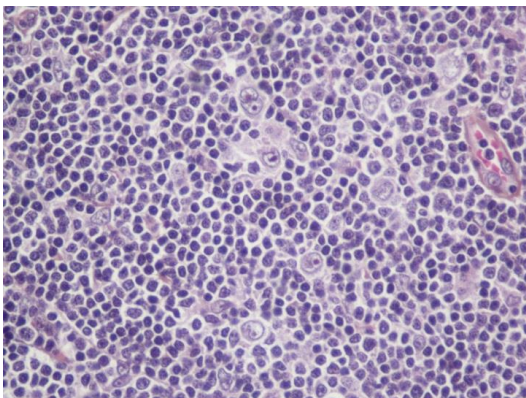
- LHc scléro-nodulaire :

C'est le sous-type le plus fréquent de LHc. Il est caractérisé par une fibrose annulaire délimitant des nodules lymphoïdes avec environnement granulomateux comportant des cellules tumorales de type Reed-Sternberg et lacunaire (**Figure 35**).

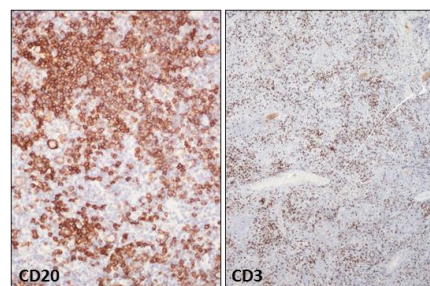
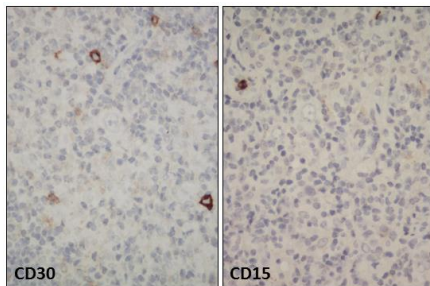
LHNPL



HES (x2): Nodules de grande taille sans fibrose annulaire

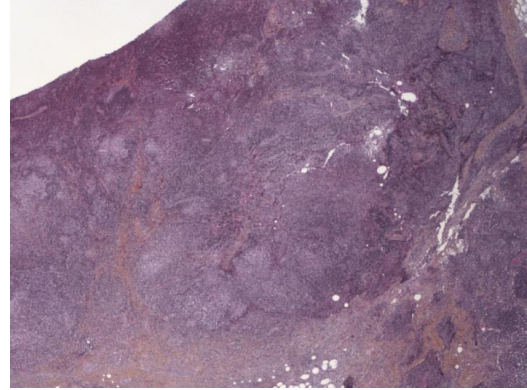


HES (x40): Cellules de type « popcorn » (LP cells).

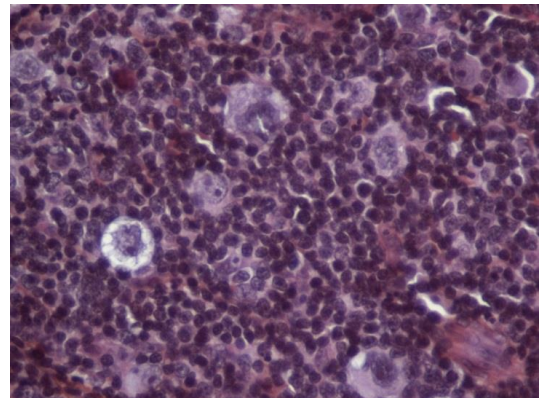


IHC: Cellules tumorales CD30- CD15- CD20+.
Fond riche en petits lymphocytes B CD20+.

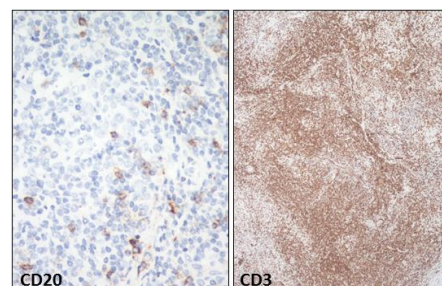
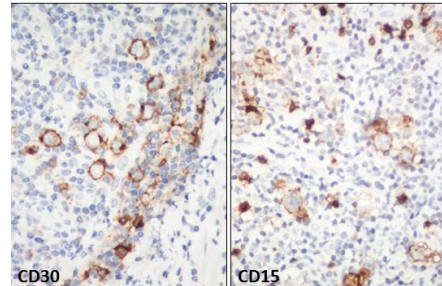
LHc Scléro-nodulaire



HES (x2): Fibrose annulaire délimitant des nodules lymphoïdes.



HES (x40): Cellules de type Hodgkin et lacunaire.



IHC: Cellules tumorales CD30+ CD15+ CD20-.
Fond riche en petits lymphocytes T CD3+.

Figure 29: Diagnostic différentiel entre le LHNPL et le lymphome de Hodgkin classique scléro-nodulaire (histologie et immunohistochimie)

- LHc riche en lymphocytes :

- Clinique : (Tableau 13)

	Fréquence	Sexe	Age moyen	Stade clinique III	Atteinte médiastinale	Rechutes	Rechutes multiples	Pronostic des formes récidivantes
LHNPL	5%	M	40 ans	Rare	Rare	Fréquentes	Fréquentes	Mauvais
LHc Riche en lymphocytes	5%	M	50 ans	Peu fréquent	Fréquente	Fréquentes	Rares	Plus mauvais

Tableau 13 : Comparaison des caractères cliniques du LHNPL et du LHc riche en lymphocytes [5, 26, 42–43]

- Histologie : (Tableau 14) (Figures 36–37)

	Architecture	Nodules	Centre germinatif	Cellules tumoraux	Localisation des cellules tumoraux	Polynucléaires neutrophiles et éosinophiles
LHNPL	Nodulaire ou Diffuse	Volumineux, expansifs	Absent ou atrophique	LP cells +/- RS, Hodgkin	Intra- nodulaire	Absents
LHc Riche en lymphocytes	Nodulaire ou Diffuse	Petite taille, irréguliers	Présent, excentré	RS, Hodgkin +/- LP cells	Zone du manteau	Absents

Tableau 14: Comparaison des caractères morphologiques du LHNPL et du LHc riche en lymphocytes [5, 16, 26–27]

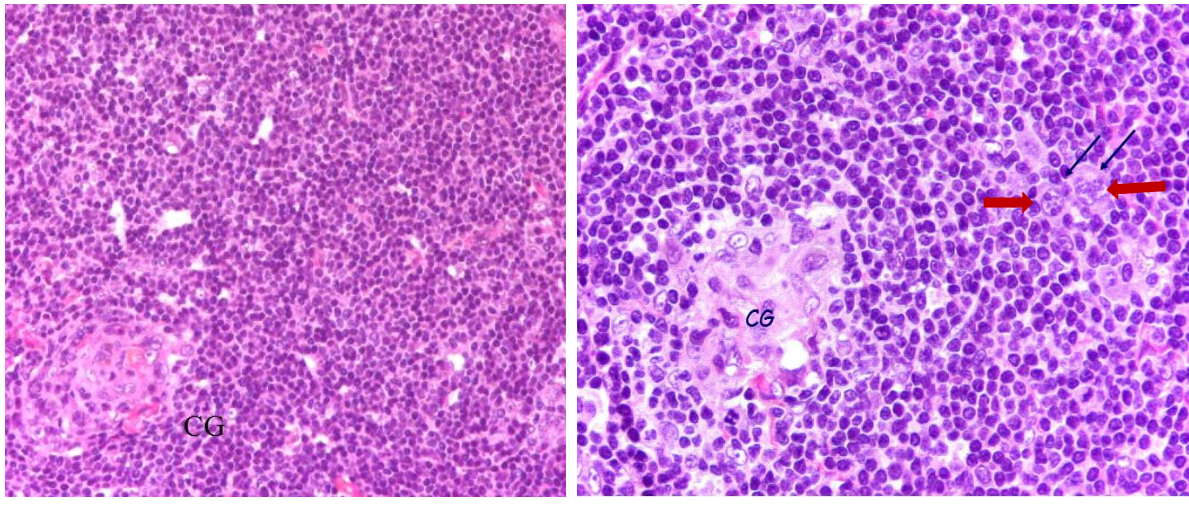
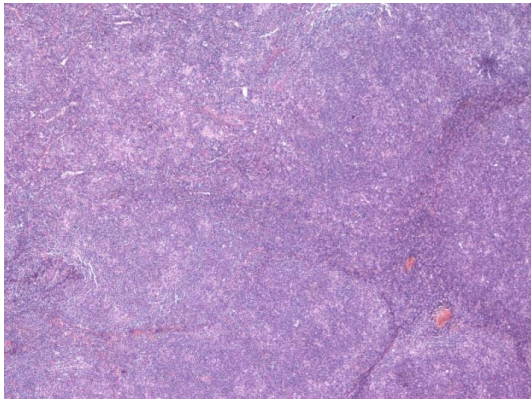
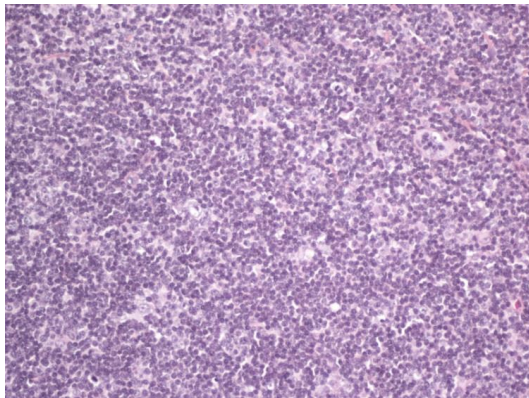


Figure 36 : LHc riche en lymphocytes: Nodules lymphoïdes constitués de cellules tumorales de type Hodgkin (flèches) et contenant un centre germinatif (CG) excentré (HES)

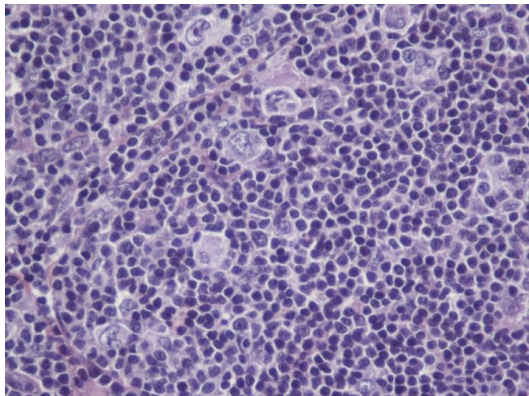
LHNPL



HES (x2): Nodules de grande taille.

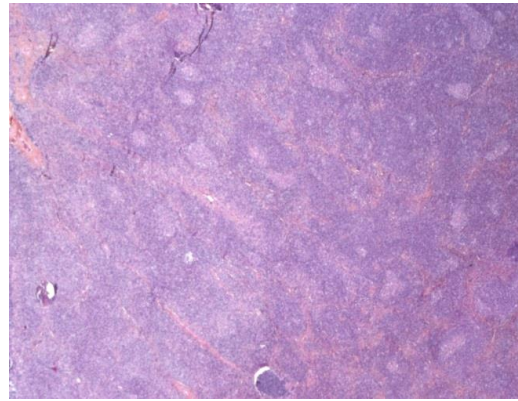


HES (x20): Nodules ne comportant pas de centres germinatifs résiduels.

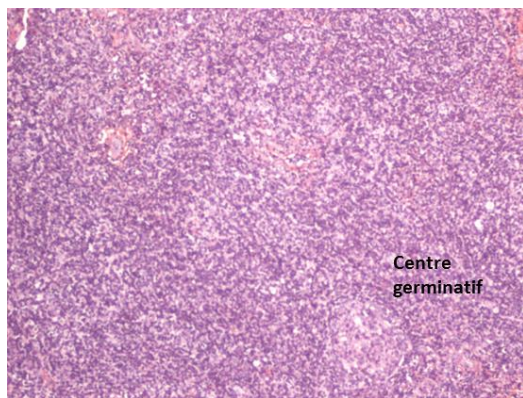


HES (x40): Cellules tumorales de type « popcorn » (LP cells).

LHc riche en lymphocytes

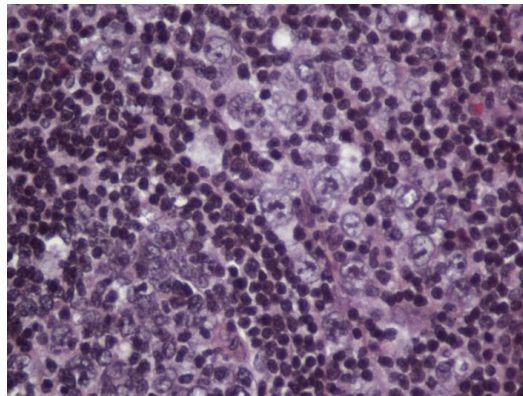


HES (x10): Nodules de petite taille irréguliers.



Centre
germinatif

HES (x40): Nodules comportant des centres germinatifs excentrés.



HES (x40): Cellules tumorales (type Hodgkin et LP) au sein de la zone du manteau

Figure 37 : Diagnostic différentiel entre le LHNPL et le lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes (histologie, HES)

- **Immunohistochimie : (Tableaux 15–16)**

	CD45	CD20	CD79a	Chaîne J	EMA	PAX5	BOB1	OCT2	CD15	CD30	MUM1	EBV
NLPHL	+	+	+	+	+/-	+	+	+	-	-/+	-/+	-
LHc	-	-/+	-	-	-	+	-	-	+/-	+	+	+

+ : (généralement) positif ; - : (généralement) négatif ; +/- : en majorité positifs ; -
/+ : minorité de cas positifs.

Tableau 15 : Immunophénotypage des cellules tumorales dans le LHNPL et le LHc [5, 16, 26, 31–32, 45–49]

Fond lymphocytaire	CD20	IgM+ IgD+	CD3	Rosettes de cellules T	CD57	PD1	TiA1	LT co-exprimant BCL6 et CD57
NLPHL	+	+	-/+	+	+	+	-	+
LHc	+	+	+	+/-	-/+	+	+	-

+ : (généralement) positif ; - : (généralement) négatif ; +/- : en majorité positifs ; -
/+ : minorité de cas positifs.

Tableau 16: Immunophénotypage du fond cellulaire dans le LHNPL et le LHc [5, 26–27, 32–33]

L'anticorps anti-CD21 montre un réseau de cellules folliculaires dendritiques dense dans des centres germinatifs atrophiques et excentrés [5] (**Figures 38–39**).

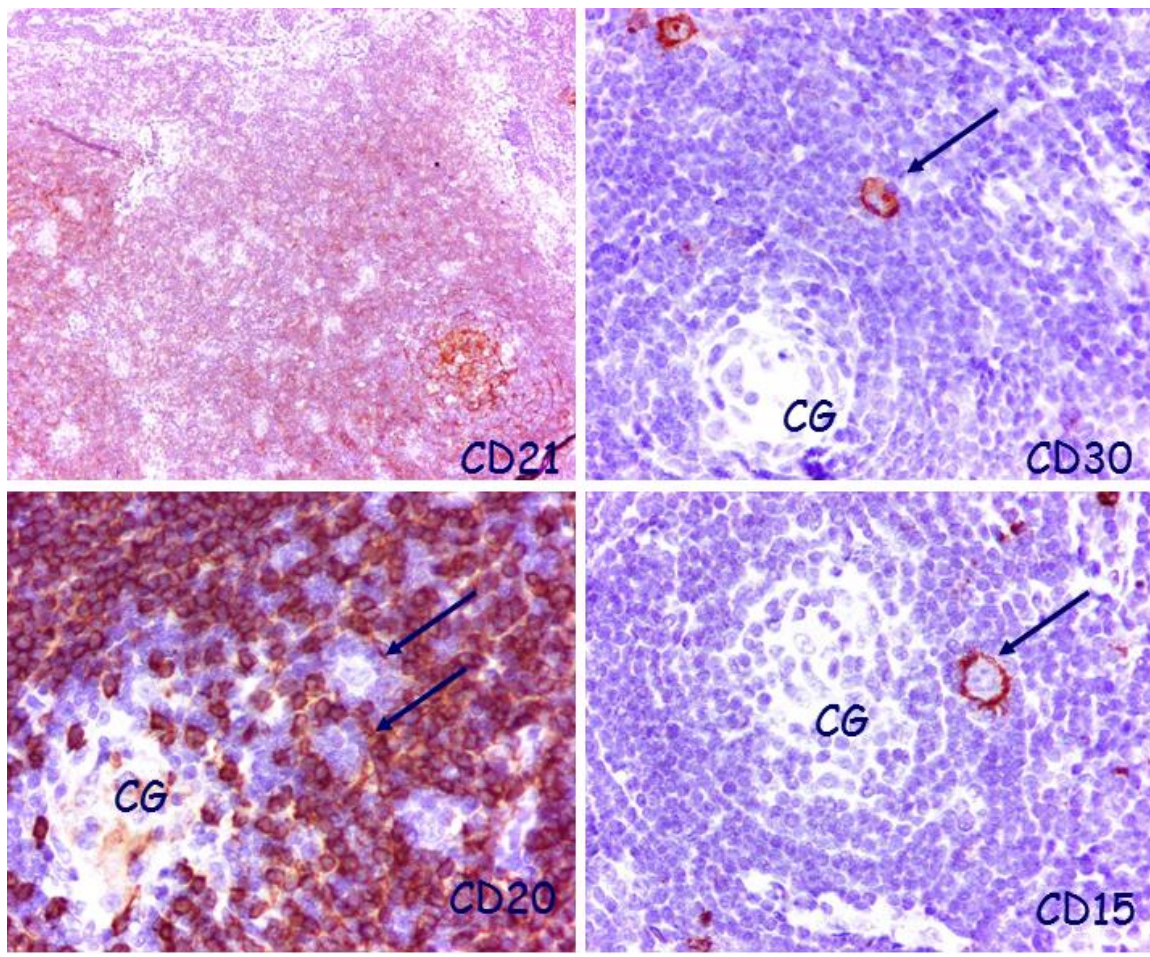


Figure 38 : Profil immunophénotypique du lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes

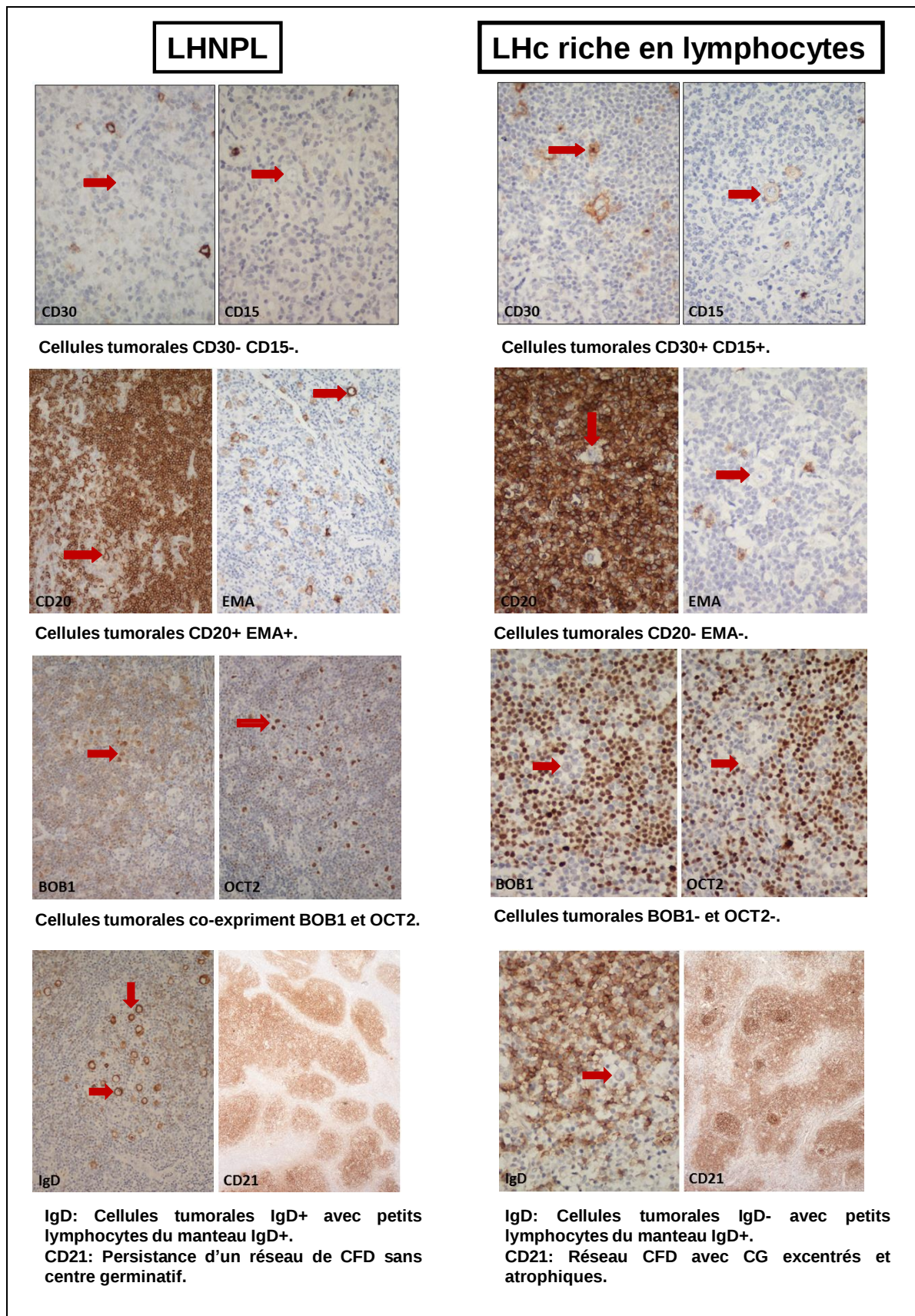


Figure 39 : Diagnostic différentiel entre le LHNPL et le lymphome de Hodgkin classique riche en lymphocytes (immunohistochimie)

3-2- Lymphome B diffus à grandes cellules riche en cellules T et/ou en histiocytes :

- **Clinique :** (Tableau 17)

	Sexe ratio	Age moyen	Stade clinique	Atteinte médullaire	Atteintes hépatique et splénique	Pronostic
LHNPL	3/1	40 ans	I/II	rare	rare	Bon
LBRCT	2,6/1	49ans	III/IV	fréquente	fréquente	Mauvais

Tableau17 : Caractéristiques cliniques du LHNPL et du lymphome B riche en cellules T (LBRCT) [5, 38, 50-51]

- **Histologie :** (Tableau 18) (Figures 40-41)

	Architecture prédominante	Cellules tumorales	Répartition des cellules tumorales	Fond cellulaire	Remaniements fibreux
LHNPL	Nodulaire	LP cells	- Faible nombre - Parfois nombreuses, en amas	Petits lymphocytes en nodules +/– histiocytes épithélioïdes	Absents ou rares
LBRCT	Diffuse	Centroblastes, immunoblastes, LP cells	- Faible nombre - Pas de regroupement en amas	Petits lymphocytes diffus + histiocytes non épithélioïdes	Fréquents

Tableau 18 : Caractéristiques morphologiques du LHNPL et du lymphome B riche en cellules T (LBRCT) [26-27, 52-53]

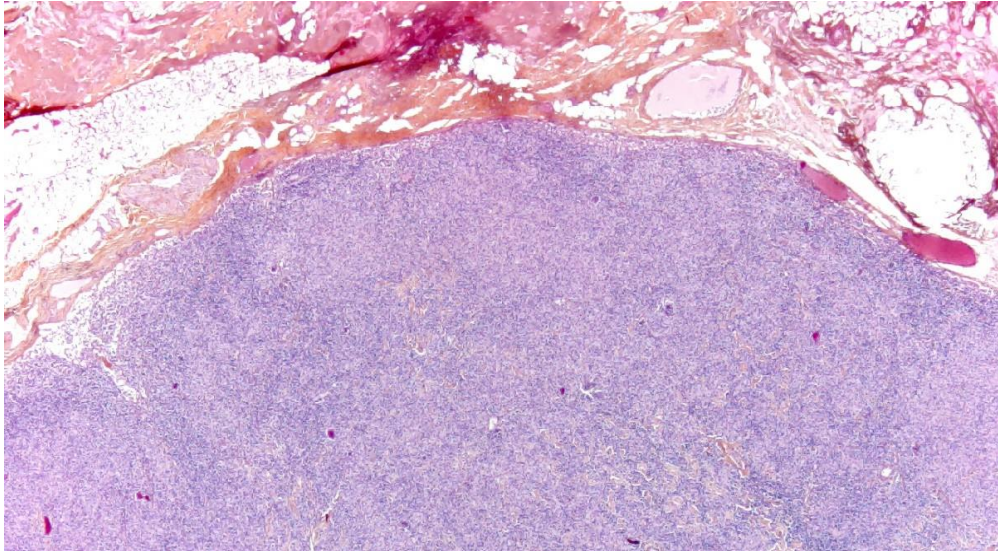


Figure 40 : Lymphome BDGC riche en cellules T : Architecture ganglionnaire totalement effacée par une prolifération lymphoïde d'architecture diffuse (HES x 2)

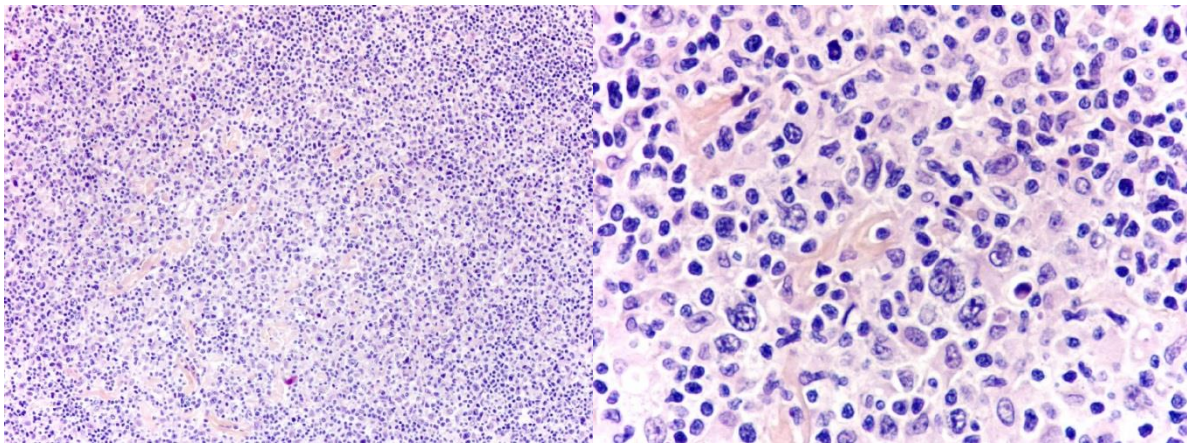


Figure 41 : Cellules tumorales dispersées au sein d'un fond réactionnel riche en lymphocytes matures et en histiocytes

- Immunohistochimie : (Tableaux 19–21)

	CD45	CD20	CD3	EMA	Chaîne J	CD15	CD30	BCL6	BCL2	IgD	EBV
NLPHL	+	+	–	+/-	+	–	–	+	–	+/-	–
LBRCT	+	+	–	-/+	+	–	–	+/-	-/+	–	–

+ : (généralement) positif ; – : (généralement) négatif ; +/- : en majorité positifs ; –
/+ : minorité de cas positifs.

Tableau 19 : Immunophénotypage des cellules tumorales dans le LHNPL et le
lymphome BDGC riche en cellules T[7, 29, 31, 52–55]

	CD20	CD3	CD4	CD8	TiA1	CD57	PD1	Rosettes de cellules T	Cellules co- exprimant CD57+ et BCL6	Réseau de CFD (CD21/CD23)
NLPHL	+	-/+	+	–	–	+	+	+	+	+
LBRCT	–	+	–	+	+	-/+	–	–	–	–

+ : (généralement) positif ; – : (généralement) négatif ; +/- : en majorité positifs ; –
/+ : minorité de cas positifs.

Tableau 20 : Immunophénotypage du fond cellulaire dans le LHNPL et le lymphome
BDGC riche en T

	LHNPL	LHc	LBDRT
Age moyen	40	50	50
Stade clinique	I/II	I/II	III/IV
Atteinte ganglionnaire	Cervicale++	Médiastinale++	Extra-ganglionnaire++
Pronostic	Bon	Bon	Mauvais
Architecture	Nodulaire ; Diffuse	Nodulaire ; Diffuse	Diffuse
Nodules	Volumineux, expansif	Plus petits et irréguliers	-
Centre germinatif	Absent	Excentré	Absent
Cellules tumorales	LP cells	RS Hodgkin	Immunoblastes Centroblastes
Remaniements fibreux	Absents ou rares	Absents ou Fibrose annulaire	Fréquents
CD45	+	-	+
CD20	+	(-/+)	+
EMA	(+/-)	—	(-/+)
OCT2 + BOB1	+	-	+
CD30	-	+	-
CD15	-	(+/-)	-
IgD	(+/-)	-	-
Fond cellulaire	CD20+ , CD3-/+	CD20-/+ , CD3+	CD20- , CD3+
Lymphocytes T	CD4+ , CD8- , TiA1- , CD57+ , PD1+	CD4- , CD8+ , TiA1+ , CD57-/+ , PD1+	CD4- , CD8+ , TiA1+ , CD57-/+ , PD1-
Rosettes T	+	(+/-)	-

Tableau 21: Eléments de diagnostic différentiel entre le lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire (LHNPL), le lymphome de Hodgkin classique (LHc) et le lymphome B diffus riche en cellules T (LBDRT)

- **Aspects moléculaires :**

Les similarités morphologiques et immunohistochimiques du LBRCT et du LHNPL suggèrent une relation possible entre les deux. De plus des cas de lymphome B riche en cellules T (LBRCT) et de LHNPL survenant de façon concomitante (dans des sites différents ou dans un même site) ou consécutive chez un même patient ont été rapportés. Le LBRCT pourrait alors correspondre à un LHNPL transformé [56].

Cependant, l'étude de *Franke et al.* [57] comparant des cas de LBRCT et de LHNPL par technique d'hybridation génomique comparative (CGH) à partir de cellules tumorales microdisséquées a montré que le LHNPL présentait des déséquilibres génomiques complexes (10,8 en moyenne) contrastant avec le faible nombre de gains et de pertes chromosomiques du LBRCT (4,7 en moyenne). De plus, les régions chromosomiques impliquées dans le LHNPL sont rarement impliquées dans le LBRCT [57]. Ces résultats contredisent l'hypothèse selon laquelle le LBRCT correspondrait à une forme d'évolution du LHNPL puisque d'une part, la progression d'une tumeur est associée théoriquement à la survenue d'aberrations chromosomiques supplémentaires, d'autre part les régions chromosomiques impliquées devraient être superposables [57]. La différence de profil cytogénétique entre les deux entités explique partiellement la différence de présentation clinique.

3-3- Hyperplasie folliculaire avec centres germinatifs en transformation progressive :

La transformation des centres germinatifs est une affection bénigne qui peut accompagner un LHNPL, de façon précessive, successive ou simultanée [58-60] (Figure 42).

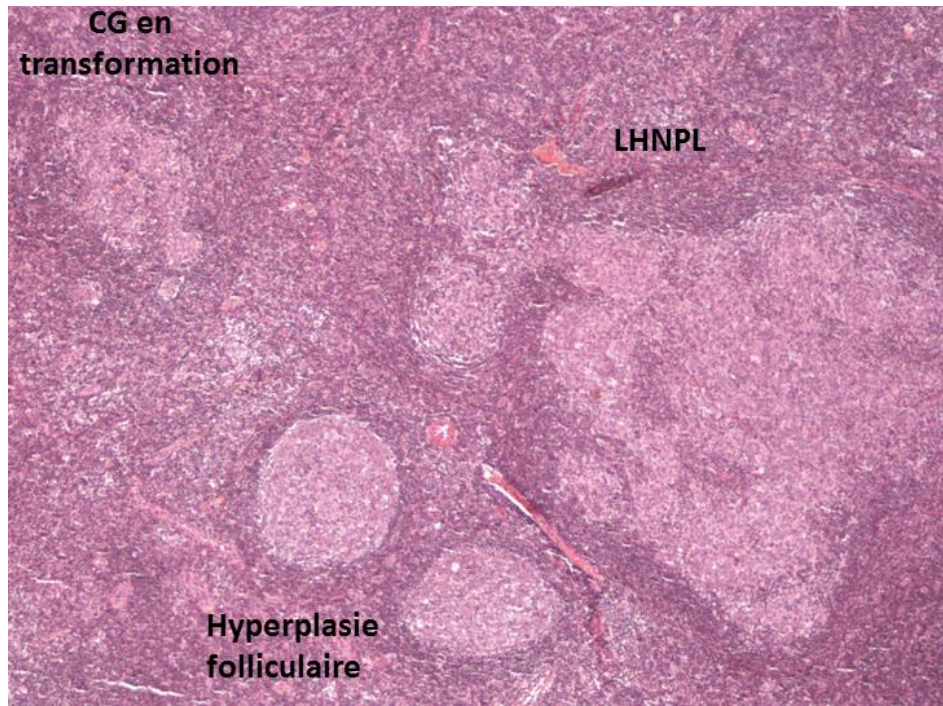


Figure 42: Aspect morphologique du LHNPL associé à une hyperplasie folliculaire et à des centres germinatifs en transformation progressive (HES x2)

Les ganglions avec une transformation progressive des centres germinatifs ont une architecture conservée avec une hyperplasie folliculaire et des follicules dispersés plus volumineux dont le centre est infiltré par des petits lymphocytes de la zone du manteau réalisant pour finir de gros nodules composés presque exclusivement de petits lymphocytes. Des agrégats d'histiocytes épithélioïdes peuvent être observés et entourer les gros nodules [58–60]. Il n'y a jamais de destruction architecturale dans la transformation progressive des centres germinatifs et la présence d'agrégats de gros nodules doit conduire à revoir le diagnostic. Par ailleurs, dans un contexte morphologique typique de transformation progressive des centres germinatifs, la découverte d'une cellule transformée d'aspect inhabituel dans un nodule, ne suffit pas pour retenir le diagnostic de LHNPL [58–60] (Figure 43).

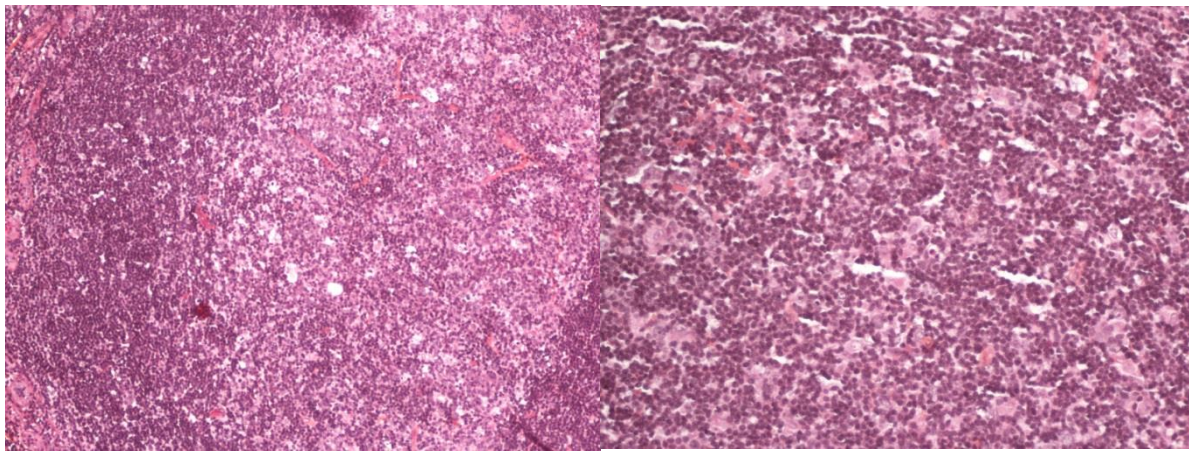
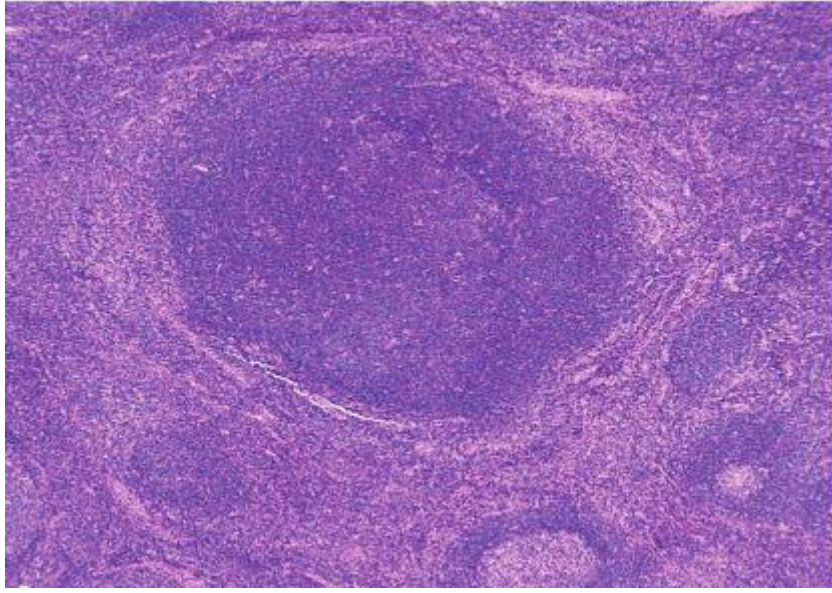


Figure 43: Aspect morphologique d'un centre germinatif en transformation progressive (HES x2, HES x 4, HES x 20)

Dans la transformation progressive des centres germinatifs, les immunomarquages sont différents : ils ne montrent pas de grande cellule « popcorn » CD20+ entourée par une rosette de petits lymphocytes CD3+ [26, 28]. Si les petits lymphocytes CD57+ peuvent être nombreux dans les deux cas, seul le LHNPL comporte des rosettes CD57+. En outre, dans la transformation progressive des centres germinatifs, la population lymphocytaire est principalement composée de petits lymphocytes B et de cellules des centres germinatifs alors que les petits

lymphocytes T sont peu nombreux à l'inverse du LHNPL dans lequel ils sont responsables de l'aspect « mité ». En revanche, des cellules folliculaires dendritiques qui sous-tendent l'architecture nodulaire, peuvent se voir dans la transformation progressive des centres germinatifs comme dans le LHNPL [58–60] (Tableau 21).

	Architecture ganglionnaire	Nodules	Cellules LP	Rosettes CD57+
LHNPL	Détruite	Volumineux, expansifs	Présentes	Présentes
CG en transformation progressive	Conservée	Volumineux + Hyperplasie folliculaire	Absentes	Absentes

Tableau 21 : Tableau comparatif des aspects morphologiques et immunophénotypiques du LHNPL et des centres germinatifs en transformation progressive

4– Evolution et traitement :

Le LHNPL est le plus souvent cliniquement indolent. C'est la forme la plus indolente des lymphomes de Hodgkin.

Deux aspects sont particuliers: la fréquence des récives après exérèse et la possibilité de transformation ultérieure en lymphome B diffus à grandes cellules [3, 26, 54, 61–62].

Le risque de récive, souvent dans le même territoire, de l'ordre de 20%, est plus élevé que dans le lymphome de Hodgkin classique [22]. Il est corrélé au stade initial.

Le LHNPL a été pendant longtemps traité comme une maladie de Hodgkin classique par des traitements agressifs, entraînant des effets secondaires inutiles. Certains préconisent une surveillance seule, sans traitement complémentaire, après exérèse dans les formes localisées [26]. D'autres équipes recommandent une radiothérapie seule ou un traitement par anticorps anti-CD20 [27, 62].

Le risque de transformation en lymphome de haut grade de malignité est faible mais plus élevé que dans les maladies de Hodgkin classique (3 à 12% des cas) [1, 4, 54].

Le pronostic des patients avec un stade I ou II est très bon, avec une survie de 10 ans chez plus de 80% des patients [22, 25]. En revanche, les stades disséminés sont de mauvais pronostic [62].

CONCLUSION

Le lymphome de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire est un lymphome rare, d'évolution indolente, qui peut souvent poser des problèmes de diagnostics différentiels avec des lymphomes plus agressifs. L'individualisation de ce lymphome, grâce à une bonne connaissance de la présentation clinique, à l'analyse morphologique et surtout à l'étude immunophénotypique, est cruciale pour une prise en charge thérapeutique appropriée (**Figure 44**).

Des données récentes concernant l'expression de la chaîne lourde d'immunoglobuline (IgD) dans certaines formes de LHNPL suggéreraient l'existence d'un sous-type de LHNPL ayant des caractéristiques anatomo-clinique et évolutives particulières, notamment un taux de récurrence plus fréquent. Ce sous-type nécessiterait une surveillance plus rapprochée et peut-être aussi un traitement moins conservateur que celui préconisé pour le LHNPL « classique ».

Les études de l'expression de cette IgD, comme notre étude, pourraient possiblement aboutir à une nouvelle classification des LHNPL qui différencierait les LHNPL exprimant l'IgD et les LHNPL n'exprimant pas l'IgD.

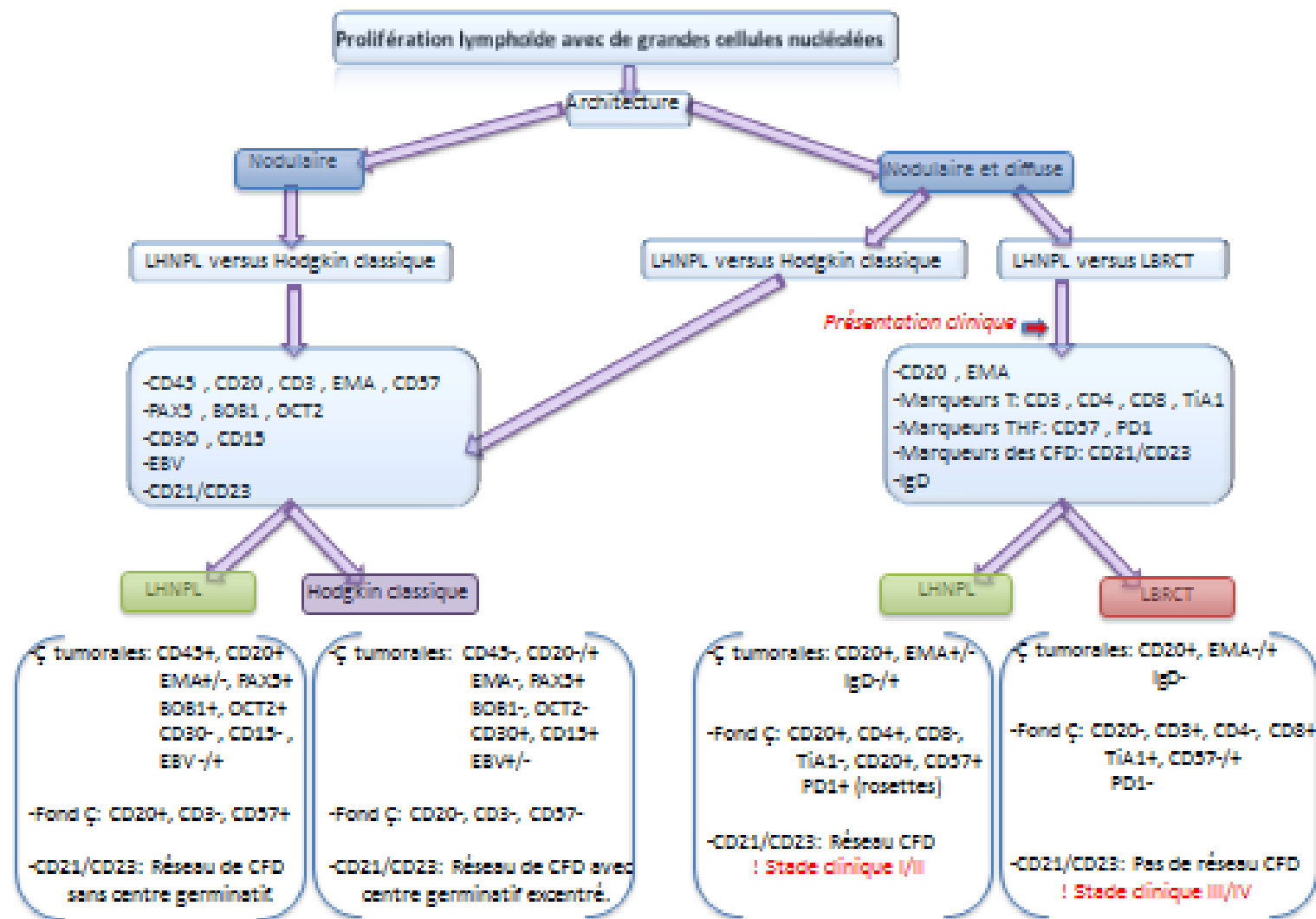


Figure 44 : Conduite à tenir devant une prolifération lymphoïde avec de grandes cellules nucléolées

BIBLIOGRAPHIE

1. Poppema S, Delsol G, Pileri SA, Stein H, Swerdlow SH, Warnke RA, et al. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. In: Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al., editors. *WHO classification of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues*. Lyon: IARC; 2008.
2. Nogova L, Reineke T, Brillant C, et al. German Hodgkin Study Group. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin Study Group. *J Clin Oncol*. 2008;26(3):434-439.
3. Hartmann S, Eichenauer DA, Plütschow A, Mottok A, Bob R, Koch K, et al. The prognostic impact of variant histology in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: a report from the German Hodgkin Study Group (GHSG). *Blood* 2013;122(26):4246-4252.
4. Biasoli I, Stamatoullas A, Meignin V, Delmer A, Reman O, Morschauser F, et al. Nodular, lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. A long term study and analysis of transformation to diffuse large B-cell lymphoma in a cohort of 164 patients from the adult lymphoma study group. *Cancer* 2010;116:631-639.
5. Anagnostopoulos I, Hansmann ML, Franssila K, et al. European Task Force on Lymphoma project on lymphocyte predominance Hodgkin disease: histologic and immunohistologic analysis of submitted cases reveals 2 types of Hodgkin disease with a nodular growth pattern and abundant lymphocytes. *Blood* 2000;96:1889-1899.
6. Delabie J, Vendenberghe E, Kennes C, et al. Histiocyte-rich-B-cell lymphoma: a distinct clinicopathologic entity possibly related to lymphocyte predominant Hodgkin's disease, paraganuloma subtype. *Am J Surg Pathol*. 1992;16:37-48.

7. Prakash S, Fountaine T, Mark R, Jaffe ES, Pittaluga S. IgD positive L&H cells identify a unique subset of nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Am J SurgPathol*. 2006; 30(5):585–592.
8. Loddenkemper C, Anagnostopoulos I, Hummel M, et al. Differentiel Emu enhancer activity and expression of BOB.1/OBF.1, Oct2, PU.1, and immunoglobulin in reactive B-cell populations, B-cell non Hodgkin lymphomas, and Hodgkin lymphomas. *J Pathol*. 2004; 202:60–69.
9. Lukes RJ, Craver LF, Hall TC, Rappaport H, Ruben P. Report of the nomenclature committee. *Cancer Res*. 1966; 26:1311.
10. Jaffe ES, Harris NL, Stein H, Vardiman JW. World Health Organization Classification of tumours. Pathology and genetics of tumours of hematopoietic and lymphoid tissues. Lyon : IARC Press. 2001.
11. Jackson H. Classification and prognosis of Hodgkin's disease and allied disorders. *SurgGynecol Obstet*. 64:465.
12. Chan WC. Cellular origin of nodular lymphocyte–predominant Hodgkin's lymphoma: immunophenotypic and molecular studies. *SeminHematol*. 1999; 36:242–252.
13. Stein H, Marafioti T, Foss HD, Laumen H, Hummel M, Anagnostopoulos I, et al. Down–regulation of BOB.1/OBF.1 and Oct2 in classical Hodgkin disease but not in lymphocyte predominant Hodgkin disease correlates with immunoglobulin transcription. *Blood* 2001; 97:496–501.
14. Ohno T, Stribley JA, Wu G, Hinrichs SH, Weisenburger DD, Chan WC. Clonality in nodular lymphocyte–predominant Hodgkin's disease. *N Engl J Med* 1997; 337:459–465.

15. Marafioti T, Hummel M, Agnastopopoulou I, Foss HD, Falini B, Delsol G, et al. Origin of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's disease from a clonal expansion of highly mutated germinal-center B cells. *N Engl J Med* 1997; 337:453-458.
16. Mani H, Jaffe ES. Hodgkin lymphoma: an update on its biology with newer insights into classification. *Clin Lymphoma Myeloma* 2009; 9:206-216.
17. Schmitz R, Stanelle J, Hansmann ML, Küppers R. Pathogenesis of classical and lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2009; 4:151-174.
18. Brune V, Tiacchi E, Pfeil I, Döring C, Eckerle S, van Noesel CJ, et al. Origin and pathogenesis of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma as revealed by global gene expression analysis. *J Exp Med.* 2008; 205:2251-2268.
19. Wlodarska I, Nooyen P, Maes B, Martin-Subero JL, Siebert R, Pauwels P, et al. Frequent occurrence of BCL6 rearrangements in nodular lymphocyte predominance Hodgkin lymphoma but not in classical Hodgkin lymphoma. *Blood* 2003; 101:706-710.
20. Herbst H, Dallenbach F, Hummel M, Niedobitek G, Pileri S, Müller-Lantzsch N, et al. Epstein-Barr virus latent membrane protein expression in Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Proc Natl Acad Sci. USA* 1991; 88:4766-4770.
21. Shibata D, Hansmann ML, Weiss LM, Nathwani BN. Epstein-Barr virus infections and Hodgkin's disease : a study of fixed tissues using the polymerase chain reaction. *Hum Pathol.* 1991; 22:1262-1267.
22. www.e-cancer.fr/component/docman/doc_download/9380-synthese-de-lactivite-2010-de-double-lecture-des-cancers-rares-de-ladulte-et-des-lymphomes

23. Pappa VI, Norton AJ, Gupta RK, Wilson AM, Rohatiner AZ, Lister TA. Nodular type of lymphocyte predominant Hodgkin's disease. A clinical study of 50 cases. *Ann Oncol.* 1995; 6(6):559–565.
24. Poppema S, Kaiserling E, Lennert K. Hodgkin's disease with lymphocytic predominance, nodular type (nodular paragranuloma) and progressively transformed germinal centers – a cytohistological study. *Histopathology* 1979; 3:295–308.
25. Miettinen M, Franssila KO, Saxen E. Hodgkin's disease, lymphocytic predominance nodular. Increased risk for subsequent non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer* 1983; 51:2293–2300.
26. Carbonelle A, Delarue R, Canioni D, Brousse N. La maladie de Hodgkin nodulaire à prédominance lymphocytaire et ses diagnostics différentiels. *Ann Pathol.* 2004; 24 :136–148.
27. Moreau A. Pièges et nouveautés en hématopathologie. Cas n°7. Lymphome de Hodgkin à prédominance lymphocytaire nodulaire. *Ann Pathol.* 2012; 32 :363–370.
28. Smith LB. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134:1434–1439.
29. Steimle-Grauer SA, Tinguely M, Seada L, Fellbaum C, Hansmann ML. Expression patterns of transcription factors in progressively transformed germinal centers and Hodgkin lymphoma. *Virchows Arch.* 2003; 442(3):284–293.
30. McCune RC, Syrbu SI, Vasef MA. Expression profiling of transcription factors Pax-5, Oct-1, Oct-2, Bob-1 and PU.1 in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas: a comparative study using high throughput tissue microarrays. *Mod Pathol.* 2006; 19:1010–1018.

31. Falini B, Fizzotti M, Pucciarini A, Bigerna B, Marafioti T, Gambacorta M, Pacini R, et al. A monoclonal antibody (MUM1p) detects expression of the MUM1/IRF4 protein in a subset of germinal center B cells, plasma cells, and activated T cells. *Blood* 2000; 95(6):2084–2092.
32. Churchill HRO, Roncador G, Warnke RA, Natkunam Y. Programmed death 1 expression in variant immunoarchitectural patterns of nodular lymphocyte predominant Hodgkin Lymphoma: comparison with CD57 and lymphomas in the differential diagnosis. *Hum Pathol.* 2010; 41:1726–1734.
33. Nam-Cha SH, Roncador G, Sacher-Verde L, Montes-Moreno S, Acevedo A, Dominguez-Franjo P, et al. PD-1, a follicular T cell marker useful for recognizing nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Am J SurgPathol.* 2008; 32:1252–1257.
34. Fan Z, Natkunam Y, Bair E, Tibshirani R, Waenke RA. Characterization of variant patternsof nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma with immunohistologic and clinical correlation. *Am J SurgPathol.* 2003; 27(10):1346–1356.
35. Hansmann ML, Stein H, Dallenbach F, et al. Diffuse lymphocyte–predominant Hodgkin’s dise (diffuse paragranuloma): a variant of the B–cell–derived nodular type. *Am J Pathol.* 1991; 138:29–36.
36. Liu YJ, de Bouteiller O, Arpin C, et al. Normal human IgD+ IgM– germinal center B cells can express up to 80 mutations in the variable region of their IgD transcripts. *Immunity* 1996; 4:603–613.
37. Pernis B, Forni L. IgD receptors of lymphoid cells. *ImmunolCommun.* 1976; 5:807–826.

38. Achten R, Verhoef G, Vanuytsel L, et al. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: a distinct clinico-pathologic entity. *J Clin Oncol.* 2002; 20:1269–1277.
39. Ripp JA, Loie DC, Chan W, et al. T-cell rich B-cell lymphoma: clinical distinctiveness and response to treatment in 45 patients. *LeukLymphoma.* 2002; 43:1573–1580.
40. Rudiger T, Gascoyne RD, Jaffe ES, et al. Workshop on the relationship between nodular lymphocyte predominant Hodgkin's lymphoma and T cell/histiocyte-rich B cell lymphoma. *Ann Oncol.* 2002; 13:44–51.
41. Huppmann AR, Nicolae A, Slack GW, Pittaluga S, Davies-Hill T, Ferry JA, Harris NL, Jaffe ES, Hasserjian RP. EBV may be expressed in the LP cells of nodular lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma (NLPHL) in both children and adults. *Am J SurgPathol.* 2014; 38:316–324.
42. Pileri SA, Ascani S, Leoncini L, Sabattini E, Zinzani PL, Piccaluga PP, et al. Hodgkin's lymphoma: the pathologist's viewpoint. *J ClinPathol.* 2002; 55:162–176.
43. Diehl V, Sextro M, Franklin J, Hansmann ML, Harris N, Jaffe E, et al. Clinical presentation, course, and prognostic factors in lymphocyte-predominant Hodgkin's disease and lymphocyte-rich classical Hodgkin's disease: report from the European Task Force on Lymphoma Project on Lymphocyte-Predominant Hodgkin's Disease. *J ClinOncol.* 1999; 17:776–783.
44. Falini B, Pileri S, Stein H, Dieneman D, Dallenbach F, Delsol G, et al. Variable expression of leucocyte-common (CD45) antigen in CD30 (Ki1)-positive anaplastic large-cell lymphoma: implications for the differential diagnosis between lymphoid and non lymphoid malignancies. *Hum Pathol.* 1990; 21:624–629.

45. Kraus MD, Haley J. Lymphocyte predominance Hodgkin's disease: the use of bcl-6 and CD57 in diagnosis and differential diagnosis. *Am J SurgPathol.* 2000; 24:1068–1078.
46. Falini B, Bigerna B, Pasqualucci L, Fizzotti M, Martelli MF, Pileri S, et al. Distinctive expression pattern of the BCL-6 protein in nodular lymphocyte predominant Hodgkin's disease. *Blood* 1996; 87:465–471.
47. Carbone A, Gloghini A, Gaidano G, Franceschi S, Capello D, Drexler HG, et al. Expression status of BCL-6 and syndecan-1 identifies distinct histogenetic subtypes of Hodgkin's disease. *Blood* 1998; 92:2220–2228.
48. Dogan A, Bagdi E, Munson P, Isaacson PG. CD10 and BCL-6 expression in paraffin sections of normal lymphoid tissue and B-cell lymphomas. *Am J SurgPathol.* 2000; 24:846–852.
49. Niedobitek G, Young LS, Herbst H. Epstein-Barr virus infection and the pathogenesis of malignant lymphomas. *Cancer Surv.* 1997; 30:143–162.
50. Bouabdallah R, Mounier N, Guettier C, Molina T, Ribrag V, Thieblemont C, et al. T-cell /histiocyte-rich large B-cell lymphomas and classical diffuse large B-cell lymphomas have similar outcome after chemotherapy: a matched-control analysis. *J ClinOncol.* 2003; 21:1271–1277.
51. Gascoyne RD, Adomat SA, Krajewski S, Krajewska M, Horsman DE, Tolcher AW, et al. Prognostic significance of bcl-2 protein expression and Bcl-2 gene rearrangement in diffuse aggressive non Hodgkin's lymphoma. *Blood* 1997; 90: 244–251.
52. Achten R, Verhoef G, Vanuytsel L, De Wolf-Peeters C. Histiocyte-rich, T-cell rich B-cell lymphoma: a distinct diffuse B-cell lymphoma subtype showing characteristic morphologic and immunophenotypic features. *Histopathology* 2002; 40:31–45.

53. Fraga M, Sanchez-Verde L, Forteza J, Garcia-Rivero A, Piris MA. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma is a disseminated aggressive neoplasm: differential diagnosis from Hodgkin's lymphoma. *Histopathology* 2002; 41:216-229.
54. Smith LB. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Arch Pathol Lab Med.* 2010; 134:1434-1439.
55. Lim MS, Beaty M, Sorbara L, Cheng RZ, Pittaluga S, Raffeld M, et al. T-cell/histiocyte-rich large B-cell lymphoma: a heterogeneous entity with derivation from germinal center B cells. *Am J surgPathol.* 2002; 26:1458-1466.
56. Delabie J, Vandenberghe E, Kenness C, Verhoef G, Foschini MP, Stul M et al. Histiocyte-rich B-cell lymphoma. A distinct clinicopathologic entity possibly related to lymphocyte predominant Hodgkin's disease, paragranuloma subtype. *Am J SurgPathol.* 1992; 16:37-48.
57. Franke S, Wlodarska I, Maes B, Vandenberghe P, Achten R, Hagemeijer A, et al. Comparative genomic hybridization pattern distinguishes T-cell/histiocyte-rich B-cell lymphoma from nodular lymphocyte predominance Hodgkin's lymphoma. *Am J Pathol.* 2002; 161:1861-1867.
58. Nguyen PL, Ferry JA, Harris NL. Progressive transformation of germinal centers and nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease: a comparative immunohistochemical study. *Am J SurgPathol.* 1999; 23:27-33.
59. Ferry JA, Zukerberg LR, Harris NL. Florid progressive transformation of germinal centers. A syndrome affecting young men, without early progression to nodular lymphocyte predominance Hodgkin's disease. *Am J SurgPathol.* 1992; 16:252-258.

60. Hansmann ML, Felbaum C, Hui PK, Moubayed P. Progressive transformation of germinal centers with and without association to Hodgkin's disease. *Am J ClinPathol*. 1990; 93:219–226.
61. Lee AI, LaCasce AS. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *The Oncologist* 2009; 14:739–751.
62. Eichenauer DA, Engert A. Management of nodular lymphocyte–predominant Hodgkin lymphoma. *HematolOncol*. 2013; 31(Suppl. 1):47–50.