

## ***Pathologie Gastro-Entérologique***

### **Le tissu lymphoïde digestif et sa pathologie**

**Nicole Brousse**

Hôpital Necker Enfants Malades

## **SYSTEMES DE DEFENSE DU TUBE DIGESTIF**

- **Défense non spécifique** : barrière muqueuse
  - flore microbienne
  - sécrétions digestives
  - membrane basale
  - péristaltisme intestinal
- **Défense spécifique** : plus importante
  - Système immunitaire

### **Le système immunitaire du tube digestif est formé de 2 compartiments**

1. Un compartiment de cellules effectrices situées dans la muqueuse
  - Lymphocytes à IgA
  - LT thymo-dépendants et -indépendants
2. Un réservoir de cellules précurseurs
  - Plaques de Peyer
  - Ganglions mésentériques

### **Système immunitaire du tube digestif (GALT, MALT)**

- Plaques de Peyer
- Ganglions mésentériques
- cellules isolées de la muqueuse
  - lymphocytes intra-épithéliaux (LIE)
  - lymphocytes du chorion

### **Follicules lymphoïdes et plaques de Peyer**

- Localisation : . Appendice  
. Iléon
- Structure : 4 zones
  - épithélium associé aux follicules (EAF)  
cellules M+ cellules immunitaires
  - zone du dôme : lymphocytes B et T, macrophages  
= zone marginale
  - follicule lymphoïde
  - zone inter-folliculaire

### **Origine et migration des cellules IgA et des lymphocytes T**

- Rôle des **plaques de Peyer**
- Cycle hémolympatique



### **Epithélium associé aux follicules lymphoïdes**

- Cellules M : absorption et transport d'antigènes
  - cellules immunitaires
    - lymphocytes T CD 4
    - lymphocytes B IgM
    - macrophages
- rôle dans les réponses immunitaires locales

### **Dôme zone marginale**

- Lymphocytes B (cellules «CCL» d'Isaacson)
- plasmocytes IgM
- lymphocytes T CD 4
- macrophages

### **Follicules lymphoïdes**

= Zone de prolifération des lymphocytes B  
IgM  
IgA

### **Lymphocytes intestinaux**

- Lymphocytes du chorion
- lymphocytes intra-épithéliaux (LIE)

### **Cellules lymphoïdes du chorion**

- Cellules B
  - Lymphocytes B (IgM de surface)
  - Plasmocytes : IgA 80%
    - IgM 15%
    - IGG 2%
    - IgE 2%
- Cellules T
  - Lymphocytes T auxiliaires CD 4+ : 60-70%
  - cytotoxiques / suppresseurs CD 8+ : 30-40%

### **PROPRIÉTÉS DES Ac IgA**

- Bloque l'absorption des Ag par cellules épithéliales  
obstacle à la pénétration des agents infectieux
- Ac agglutinant
- Adhère aux micro-organismes
  - limite croissance et multiplication des bactéries
- se combine avec toxines
- inactive des virus
- forme des complexes immuns → bile

## LIE normaux : phénotype

- **3 populations**
  - CD3+, TCR $\alpha\beta$ +, CD8+: 75%
  - CD3+, TCR $\gamma\delta$ +: 15%, CD4-, CD8-
  - CD7+, CD3-
- Tous expriment **CD103**

## Antigène HML1 (CD103)

- Absent des lymphocytes T du sang et des organes lymphoïdes périphériques au repos
- Exprimé par tous les LIE normaux et tumoraux
- Exprimé dans les épithéliums
  - normaux (intestin, bronches, glande mammaire...)
  - inflammatoires (peau du psoriasis...)
  - ou tumoraux (carcinomes digestifs)
- **Intégrine  $\alpha E\beta 7$** : son ligand est la E-cadhérine

## Migration des lymphocytes dans l'intestin

- Interactions entre les récepteurs membranaires des lymphocytes et ceux de l'endothélium des vaisseaux de la muqueuse intestinale
  - les cellules endothéliales intestinales expriment MAdCAM-1
  - Le ligand de MAdCAM est l'intégrine  $\alpha 4\beta 7$
  - $\alpha 4\beta 7$  est exprimé par les cellules mononucléées et les polynucléaires éosinophiles de la muqueuse digestive
  - souris  $\beta 7^{-/-}$  : MALT atrophique alors que les autres organes lymphoïdes sont normaux

## Rôle du lymphocyte T intestinal

- Pathologie : 2 exemples
  - Déficits immunitaires : diarrhées, infections ...
  - activation : maladie cœliaque : corrélations entre l'augmentation des lymphocytes T et l'atrophie villositaire

## Fonctions des lymphocytes T

### 1. Protection de la muqueuse

#### Déficits profonds de l'immunité T

- pullulation à germes gram -
- candidoses
- parasitoses sévères (cryptosporidies)
- infections virales (CMV/ adénovirus)

## MACROPHAGES de la muqueuse digestive

- Abondants dans le chorion et les plaques de Peyer
- fonctions habituelles des macrophages :
  - phagocytose
  - présentation des antigènes aux lymphocytes
- initiation de la réponse immunitaire

## MASTOCYTES de la muqueuse digestive

- Différents des mastocytes séreux (granulations)
- proviennent de la moelle osseuse
- ↗ dans allergies, parasitoses, maladie cœliaque ...
- prolifération et maturation sous l'influence de l'IL3 synthétisée par lymphocytes T CD 4

## CONCLUSION

- Populations lymphoïdes Tube Digestif = VOLUME
- INTERACTIONS avec d'autres cellules :
  - cellules épithéliales
  - système immunitaire central
- = système immunitaire LOCAL AUTONOME
- rôle de défense contre agents pathogènes
- contrôle de la distribution des «produits» de l'environnement.

## REGULATION DE LA REPOSE IMMUNE LOCALE :

- ← contacts permanents avec Ag
  - nécessité de systèmes régulateurs
- 1) Réponse LOCALE après immunisation par voie LOCALE :
    - ← réponse IgA locale
  - 2) Réponse INTESTINALE après immunisation PARENTERALE
  - 3) Réponse SYSTEMIQUE après immunisation ORALE
- la tolérance immunitaire :  
le même Ag après administration répétée n'entraîne pas de réponse  
Ac ni de R. d' hypersensibilité cutanée.  
Mécanismes responsables :
  - complexes immuns circulants
  - rôle des cellules T suppressives

## ROLES DES CELLULES EPITHELIALES DANS LA REPOSE IMMUNE DIGESTIVE

Participation active :

- **exclusion** des antigènes ← barrière
- **présentation** des antigènes : molécules HLA-DR ; cf macrophages
- **transport** des antigènes :
  - cellules absorbantes
  - cellules M ; transport bidirectionnel
- **dégradation** des antigènes : cellules épithéliales et macrophages
- **modulation** de l'absorption des antigènes

## Tissu lymphoïde associé au tube digestif

- Principal système de **défense** intestinal
- **Volume** important
- **Cellules** immunitaires :
  - lymphocytes B et T, macrophages
- **Rôles** :
  - système immunitaire **local autonome**
  - interactions avec le système immunitaire central
  - interactions avec les **cellules épithéliales**

## Immunopathologie et maladies intestinales

**Physiologie** système immunitaire du tube digestif (MALT = GALT)



**Mécanismes** impliqués maladies intestinales

## Déficits immunitaires primitifs ou acquis

- 1) D.I. humoraux
  - IgA : diarrhée rare
    - hyperplasie compensatrice cellules IgM et IgG
  - IgA + IgG2 et/ ou IgG 4 : diarrhée++
  - surtout hypo ou agammaglobulinémie
    - Giardia
    - infections microbiennes
- 2) D.I. cellulaires (SCID, SIDA)
  - Diarrhée : 70% cas
  - mécanismes ? Infections intestinales (germes Gram-, candidoses, parasitoses, CMV, adénovirus) ? cf SIDA
  - IgA + IgG2 et/ ou IgG 4 : diarrhée++
  - Atrophie villositaire

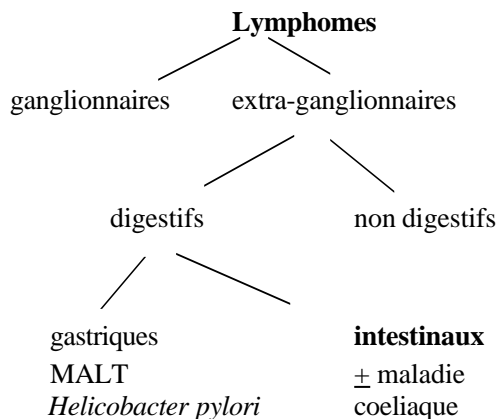
## Déficits immunitaires et pathologie intestinale

- Déficits immunitaires congénitaux et acquis (SIDA)
- Diarrhée
- Syndrome de malabsorption ± atrophie villositaire
- Infections :
  - germes Gram - : Shigelles, salmonelles ...
  - mycoses candidat albicans
  - parasitoses : cryptosporidiose, microsporidiose
  - mycobactéries atypiques
  - virus : CMV, herpès

## Activation immunitaire anormale par stimulation Ag intra-luminale

- Cellules B : IgA : IPSID, M. chaînes  $\alpha$  synthèse d'une chaîne lourde  $\alpha$  anormale
- Cellules T : maladie cœliaque

## Lymphomes digestifs Lymphomes du MALT Intérêt d'une classification



## Lymphomes digestifs primitifs

- Fréquence : 10 à 15% des L. non hodgkiniens
- Phénotype B (95%), T (5%)
- Siège le plus souvent gastrique:
  - phénotype B
  - association à l'*Helicobacter pylori*
- Lymphome intestinal
  - phénotype B ou T
  - lymphome T:
    - association fréquente avec une entéropathie
    - sprue réfractaire

## Classification des lymphomes primitifs digestifs (d'après P.G. Isaacson)

### Phénotype B

- Lymphome B du MALT («mucosa-associated lymphoid tissue»), de **faible** degré de malignité
- Lymphome B du MALT de **haut** degré de malignité, avec ou sans composante de faible degré de malignité incluant :
  - centroblastique
  - immunoblastique
- Lymphome méditerranéen (IPSID, maladie des chaînes  $\alpha$ )
- Lymphome centrocytique (polypose lymphomateuse)
- Lymphome de Burkitt
- autres types (cf. ganglions périphériques)

## Lymphomes digestifs Importance du type histologique

- Pour le **diagnostic**
- Pour le choix du **traitement**

## Lymphomes digestifs primitifs

- Fréquence : 10 à 15% des L.non hodgkiniens
- Phénotype B (95%), T ( 5%)
- Siège, le plus souvent **gastrique** :
  - phénotype B
  - association à l'*Helicobacter pylori*
- Lymphome **intestinal**
  - Lymphome B ou T
  - Lymphome T :
    - Association fréquente avec une entéropathie
    - Sprue réfractaire

## Lymphomes digestifs Principales localisations

- Estomac : 50%
- Intestin grêle : 30%
- Région iléo-colique : 15%
- Colon-rectum : 10%

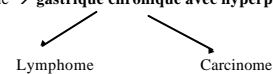
## Lymphome de l'estomac

- **Endoscopie**
  - Gastrite
  - Épaississement des plis
  - Ulcère
  - Tumeur (15%)
- **Macroscopie**
  - Ulcère unique ou multiple
  - Érosions superficielles
  - Épaississement des plis
  - Tumeur

## Lymphome gastrique de faible malignité Facteurs prédisposants

A.C.WOTHERSPOON, Lancet, 1991

- Histoire clinique longue : douleurs épigastriques avec dyspepsie
- Endoscopie : gastrite, ulcère, masse tumorale
- Lésions longtemps confinées à l'estomac
- Rôle de l'infection à *Helicobacter pylori* :
- Gastrite aiguë → **gastrite chronique avec hyperplasie folliculaire**



### Gastrite chronique et *Helicobacter pylori*

- Présence de follicules lymphoïdes
- Présence de cellules lymphoïdes B dans l'épithélium glandulaire au contact des follicules lymphoïdes (différent des lésions lympho-épithéliales)

### Lymphome gastrique du Malt de faible malignité Histologie

- Infiltration du chorion par **petites** cellules clivées (cellules «cc-like»)
- **lésions** lympho-épithéliales constantes
- Différenciation plasmocytaire 1/3 cas
- Présence de follicules lymphoïdes

### ORIGINE

- Cellule lymphoïde B située dans l'épithélium et le dôme surplombant les follicules lymphoïdes
- **zone marginale** : zone externe de la couronne des follicules

### Lymphome gastrique du Malt de faible malignité : protocole thérapeutique

- Bilan d'extension :
  - Biopsies, BM, écho-endoscopie
- Traitement éradicateur *H. pylori*
- Contrôle à 2, 6, 12 mois
- Si régression : surveillance
- Si persistance ou aggravation : chirurgie ou chimiothérapie
- Survie : 90% à 5 ans ; 75% à 10 ans

### Score de Wotherspoon

Grade	Description
0	Normal
1	Gastrite chronique active
2	Hyperplasie lymphoïde folliculaire
3	Infiltrat lymphoïde suspect du chorion, probablement réactionnel
4	Infiltrat lymphoïde suspect du chorion, probablement tumoral
5	Lymphome B de bas grade de type Malt

### L du MALT Gastrique de Bas Grade Traité Grading Histologique

- **Rémission complète histologique**
  - absence d'infiltrat lymphoïde
  - absence de LLE
  - chorion normal ou peu c/ et/ou fibreux
- **Maladie résiduelle minime probable**
  - amas de c/ lymphoïdes et/ou follicules
  - absence de LLE
  - chorion peu c/ ou fibreux
- **Maladie résiduelle répondant au traitement**
  - infiltrat lymphoïde dense diffus ou nodulaire
  - LLE focales ou absentes
  - chorion focalement peu c/ et/ou fibreux
- **Pas de modification**
  - infiltrat lymphoïde dense diffus ou nodulaire
  - LLE
  - chorion non modifié



### Lymphomes gastriques de faible malignité : évolution

- Très lente évolution spontanée sur plusieurs années
- Récidives locales
- Extension à distance : autres localisations du MALT (ORL, bronches)
- Risque de transformation en lymphome plus agressif
- Faible sensibilité au traitement par chimio ou radiothérapie

### Tube digestif

	MALT	LLC	Polypose
c. petites	+	+	+
c. activées	+	+	+
<b>LLE</b>	+	-	-
<b>IHC</b>	CD 5-	CD 5+	CD 5+
	CD 23-	CD 23+	CD 23-

### Lymphome gastrique de faible degré de malignité, à petites cellules, du MALT

- Définition histologique
- Ancien «pseudo-lymphome»
- Symptômes : douleurs épigastriques + dyspepsie
- Longue durée des symptômes avant le diagnostic : 1 à 3 ans
- Amélioration clinique et endoscopique après traitement anti-ulcère

### Lymphome gastrique de haut grade

- 60 % des lymphomes gastriques
- **Grandes cellules** : Cb ou Ib  
+/- différenciation plasmocytaire
- Rechercher une composante de bas grade
- Niveau d'invasion pariétale
- Ganglions para-gastriques et régionaux

Le diagnostic de **LYMPHOME** à GRANDES CELLULES peut être difficile, posant le problème du diagnostic différentiel avec un **CARCINOME** indifférencié

### Tumeur «anaplasique» du tube digestif

	Carcinome	lymphome
Bleu Alcian, PAS	+/-	-
Cytokératine, EMA	+	-
Pan -Leuco-CD 45	-	+

## Activation immunitaire anormale par stimulation Ag intra-luminale

- Cellules B : IgA : IPSID, M. Chaînes  $\alpha$  (synthèse d'une chaîne lourde  $\alpha$  anormale)
- Cellules T : maladie cœliaque

## Maladie des chaînes alpha

= Prolifération diffuse du système lymphoïde B du tube digestif (grêle : duodénum, jéjunum, parfois estomac et côlon), sans intervalle de muqueuse saine

→ maladie immuno-proliférative de l'intestin grêle (IPSID)

## Maladie des chaînes alpha

3 stades histologiques :

- Stade A : infiltration intra-muqueuse, «non invasive», diffuse = plasmocytes «matures»
- Stade B : aspect intermédiaire = infiltrat invasif et polymorphe
- Stade C : lymphome immunoblastique

Les 3 stades peuvent

- se succéder dans le temps
- s'observer simultanément dans le même segment ou dans un segment digestif à un autre

## Maladie des chaînes alpha

Immuno-histochimie :

- Chaîne **lourde alpha** anormale, portion variable délétée, **sans chaîne légère**
- 2/3 cas : détectée dans sang ou liquide duodéal
- 1/3 cas : non sécrétée et démontrée dans cellules plasmocytaires

## Polypose lymphomateuse

- Un type rare de lymphome digestif (<10%)
- Un groupe hétérogène incluant :
  - Le lymphome du manteau
  - Le lymphome folliculaire

## Lymphome du manteau Atteinte gastro-intestinale

- Isolée : localisation secondaire
- multiple : polypose lymphomateuse

## Polypose lymphomateuse digestive

- Décrite par Cornes en 1961
- Fréquence : < 10% lymphomes primitifs digestifs
- Age : > 40-50 ans
- Sexe : H/F : 2
- Symptomatologie non spécifique

## Polypose lymphomateuse digestive

- **Topographie** des lésions
  - disséminées dans le tube digestif
  - atteinte colique constante (rectum)
  - extension fréquente au grêle (iléon terminal)
  - rarement estomac
- **Dissémination** extra-abdominale
  - ganglions, foie, rate, moelle, sang

## Polypose lymphomateuse Histopathologie

- Aspect caractéristique
- Prolifération monomorphe
  - cellules de taille petite à moyenne
  - noyaux irréguliers, clivés ou ronds
- Architecture nodulaire
  - présence de centres germinatifs non tumoraux
- Pas de lésion lympho-épithéliale

## Immunohistochimie

- B+ (CD20+)
- IgM + IgD +
- **CD5+**
- Bcl-6-, CD 10- (calla)
- centres germinatifs **polyclonaux**

## Polypose lymphomateuse

- t(11;14)
- réarrangement du locus bcl-1 dans 50% des cas
- Sur-expression de la cycline D1 : produit de l'oncogène bcl-1

## Polypose lymphomateuse

- La plus petite lésion :
  - un nodule lymphoïde intra-muqueux
  - CD 20+, CD3-
  - CD5+**, CD 43+

### **Polypose lymphomateuse de type lymphome folliculaire (LF)**

- Lésions unifocales dans 50% des cas
- Aspect identique à celui de la polypose lymphomateuse dans 50% des cas
- Follicules tumoraux, de grade 1 de l'OMS
- Les cellules tumorales expriment CD 20, **CD 10, bcl-2 et bcl-6** et sont **CD 5-**
- Réarrangement IgH - bcl-2

### **Polypose lymphomateuse de type lymphome folliculaire (LF)**

- Age médian : 56 ans (44-71)
- Sex ratio F/M : 2
- Symptômes révélateurs : douleur abdominale, occlusion
- Grêle : siège principal atteint

### **Polypose lymphomateuse de type lymphome folliculaire (LF)**

- LF: type fréquent de lymphome chez l'adulte
- LF: siège dans ganglions, aussi rate, foie et moelle osseuse
- LF : localisations extra-ganglionnaires primitives : rares
- FL: < 7% des lymphomes du tube digestif

### **Polypose lymphomateuse**

- Doit être distinguée de **l'hyperplasie lymphoïde nodulaire diffuse** :
  - Décrite chez l'enfant et l'adulte
  - Associée ou non à un déficit immunitaire
  - Multiples nodules surtout dans l'intestin grêle
  - Centres germinatifs bien définis
  - Hyperplasie lymphoïde folliculaire polyclonale

### **MALT (tissu lymphoïde associé aux muqueuses)**

- **Plaques de Peyer** (follicules lymphoïdes)
- **Ganglions** mésentériques
- **Cellules isolées de la muqueuse**:
  - Lymphocytes intra-épithéliaux (LIE): T
  - Lymphocytes du chorion: B et T

### **Lymphomes T intestinaux**

- Lymphomes digestifs B 95%
  - Lymphomes T 5%
- intestin grêle  $\begin{cases} + MC \\ - MC \end{cases}$   
 rarement estomac  
 exceptionnellement colon

## Classification des lymphomes (REAL 1994, OMS 2000)

- Lymphomes B
  - .....
- Lymphomes T
  - .....
  - Lymphome T associé à une entéropathie (EATCL)

## Lymphome T intestinal Définition et Classification

- Forme classique associée à une **entéropathie (ETL)**
- Lymphome T associé à une **éosinophilie**
- Formes plus rares:
  - lymphome de faible degré de malignité
  - nouvelles entités
    - sprue réfractaire: diagnostic différentiel: maladie coeliaque
    - jéjunite ulcéreuse
    - syndromes lympho-prolifératifs T intra-muqueux (CD4 ou CD8)
    - .....

## Lymphome T intestinal Définition et Classification

- Forme classique associée à une **entéropathie (ETL)**
- Lymphome T associé à une **éosinophilie**
- Formes plus rares:
  - lymphome de faible degré de malignité
  - nouvelles entités
    - sprue réfractaire: diagnostic différentiel: maladie coeliaque
    - jéjunite ulcéreuse
    - syndromes lympho-prolifératifs T intra-muqueux (CD4 ou CD8)
    - .....

## Lymphome intestinal T associé à une entéropathie Macroscopie

- Nodules ulcérés
- Ulcères jéjunaux, souvent multiples:
  - *jéjunite ulcéreuse*
- Plaques, sténose ou rarement tumeur

## Lymphome T associé à une entéropathie

- Lymphome de **haut degré** de malignité
  - le plus souvent à grandes cellules
- Localisation : intestin **grêle**
  - unique ou multiple
- Macroscopie : nodules tumoraux, ulcérations
- **Extension** :
  - ganglions mésentériques
  - rate, foie, moelle osseuse, peau, poumon...

## Lymphome T intestinal (ETL)

- Aspects histologiques caractéristiques
  - épithéliotropisme
  - augmentation des LIE dans la muqueuse adjacente ou à distance
- Phénotype typique
  - **CD3+**
  - CD4-, **CD8**-/+, TCR $\alpha\beta$ -, TCR $\gamma\delta$ -
  - **CD103+**
  - molécules **cytotoxiques** : TiA1, granzyme B
    - ← dérivent des **LIE**

## Lymphome T intestinal

- Epithéliotropisme:
  - ETL
  - Sprue réfractaire : lymphome intra-épithélial?
  - Jéjunite ulcéreuse?
- Chorion
  - CD4 ± maladie auto-immune ± granulomes
  - CD8
  - IPSID T

## Jéjunite ulcéreuse et lymphome T intestinal

## Syndromes lympho-prolifératifs T intra-muqueux (IPSID T)

Infiltration du chorion:

- CD8
- CD4 ± granulomes

## Lymphome T intestinal: diagnostic

- Forme “classique”: tumeur invasive:
  - Grandes cellules : haut grade
  - Epithéliotropisme
  - Phénotype : CD3+, CD103+
- Autres formes:
  - caractères morphologiques, cytologiques, phénotypiques, cytogénétiques et moléculaires

## Lymphome T intestinal Conclusion

- Lymphome très rare
- Phénotype caractéristique: CD3+, CD103+
- Souvent associé à une entéropathie:
  - Recherche systématique d'une **maladie coeliaque**
- Dissémination sang, peau, poumon
- Atteinte gastrique et colique souvent associée
- Forme débutante: sprue réfractaire?

## Lymphome T digestif Conclusion

- Phénotype CD103+, épithéliotropisme:
  - Recherche systématique d'une **maladie coeliaque**, quelle que soit la localisation (intestin, estomac ou colon)?
  - Intérêt du dépistage des maladies coeliaques asymptomatiques. Rôle du régime sans gluten?
- Phénotype CD103-, CD4+, atteinte du chorion:
  - Recherche d'auto-immunité...

## **Lymphome digestif et dysimmunité**

- Lymphome gastrique du MALT
  - *Helicobacter pylori* et réponse immunitaire
- Sprue réfractaire
  - Réponse immunitaire anormale au gluten
- Maladies auto-immunes associées