

MALT et  
Lymphomes du tube digestif  
N. Brousse

# 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

# Tissu lymphoïde associé au tube digestif

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

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

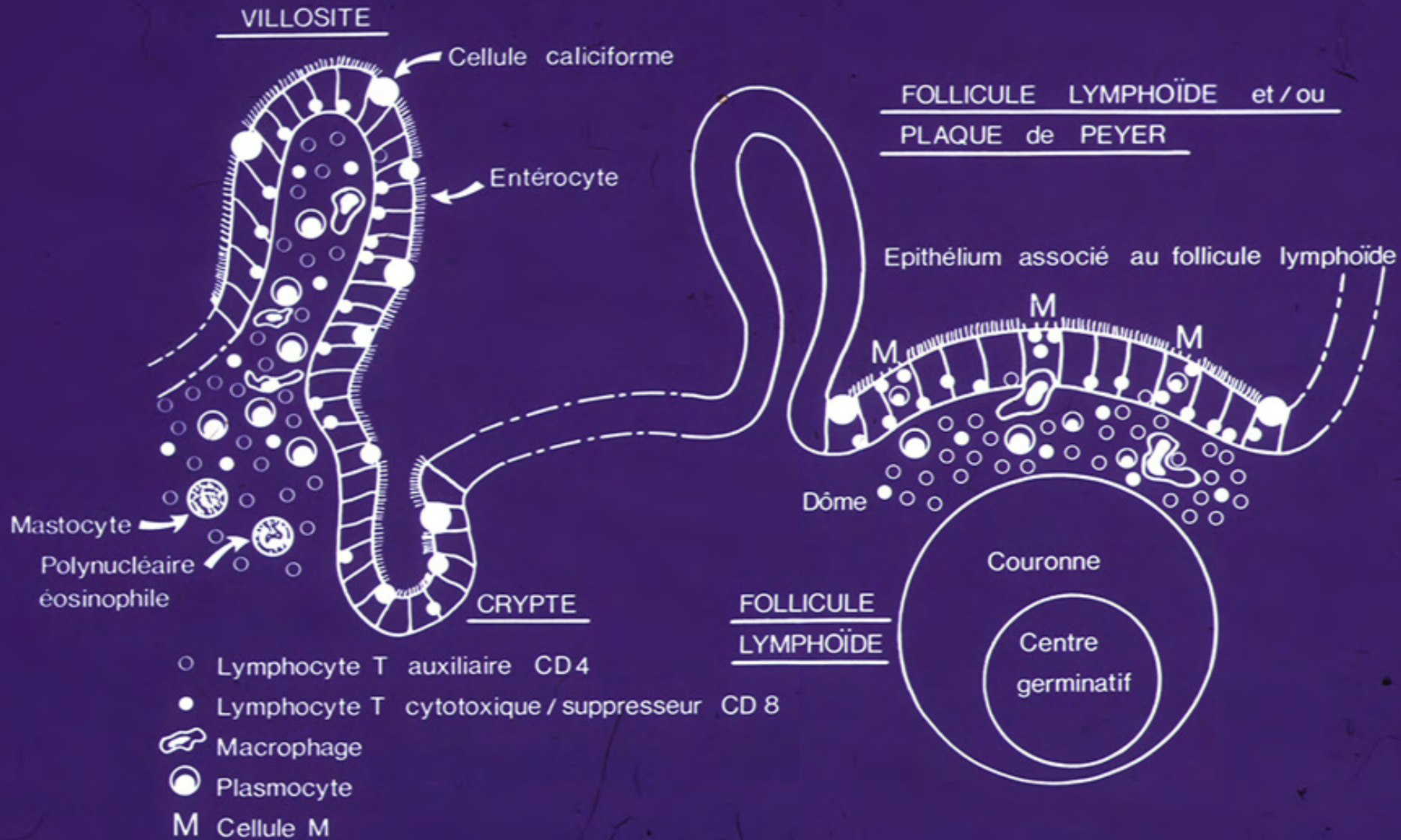
1. Un compartiment de cellules effectrices situées dans la muqueuse
  - Lymphocytes à IgA
  - LT thymo-dépendants et -indépendants
2. Un réservoir de cellules précurseurs
  - Plaques de Peyer
  - Ganglions mésentériques

# Système immunitaire du tube digestif (GALT, MALT)

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

# MALT normal (GALT)

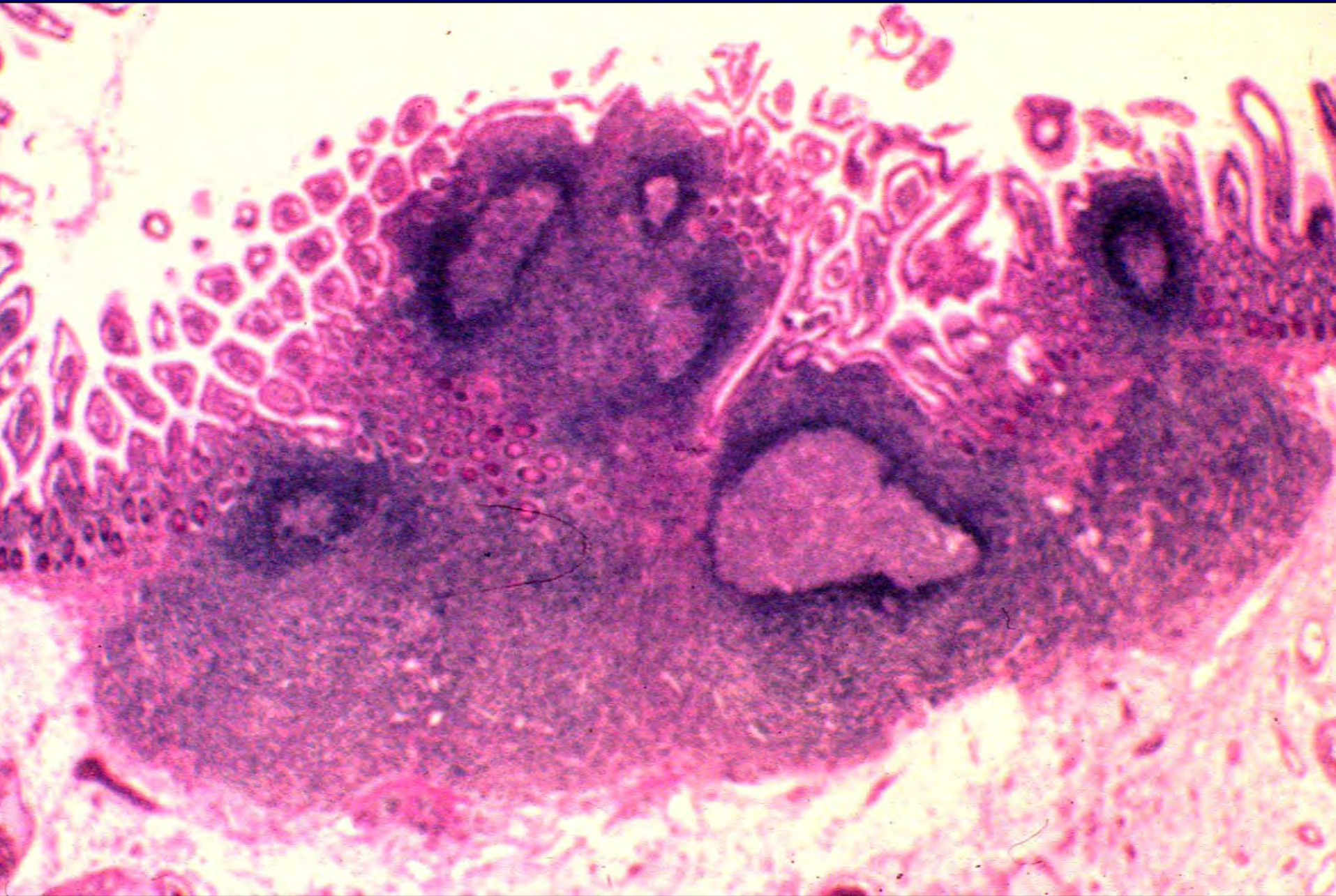
- Plaques de Peyer (follicules B)
- Chorion
- Lymphocytes intra-épithéliaux (LIE)



# 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

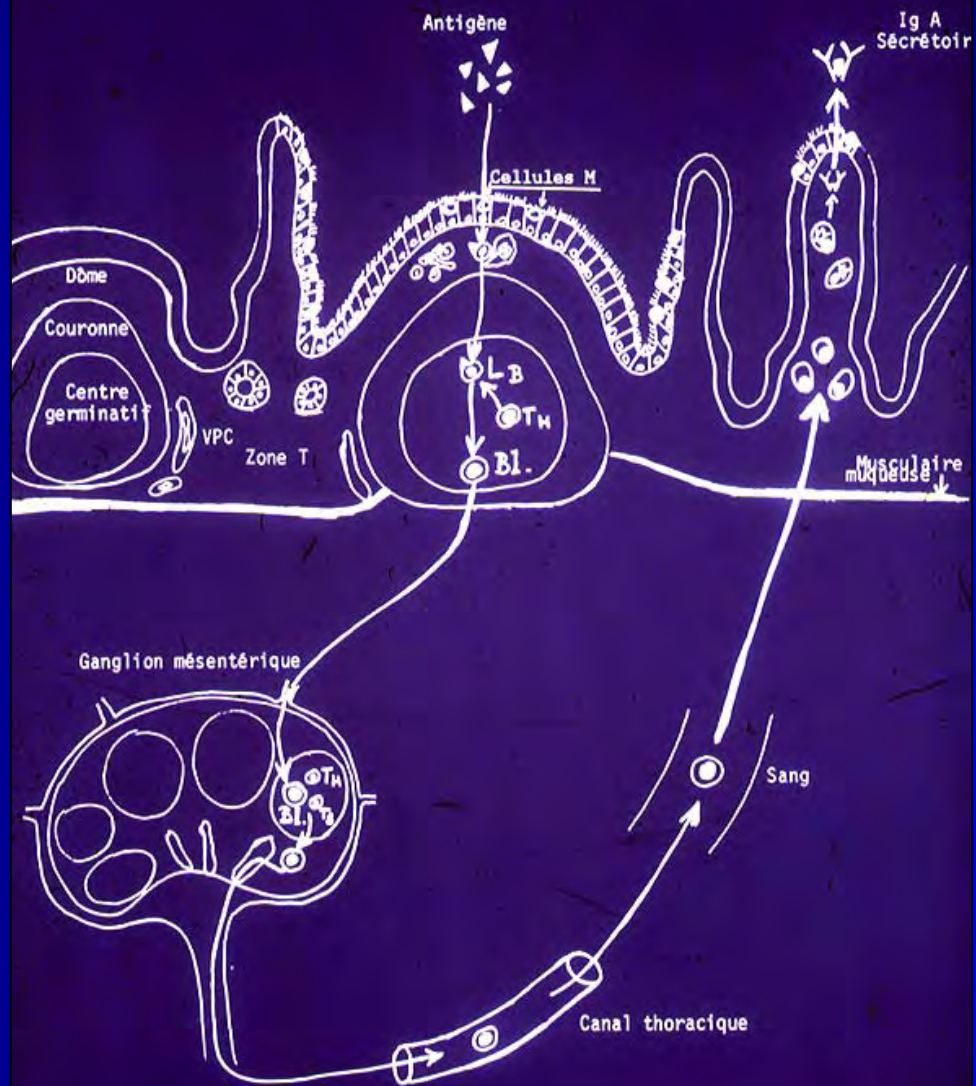


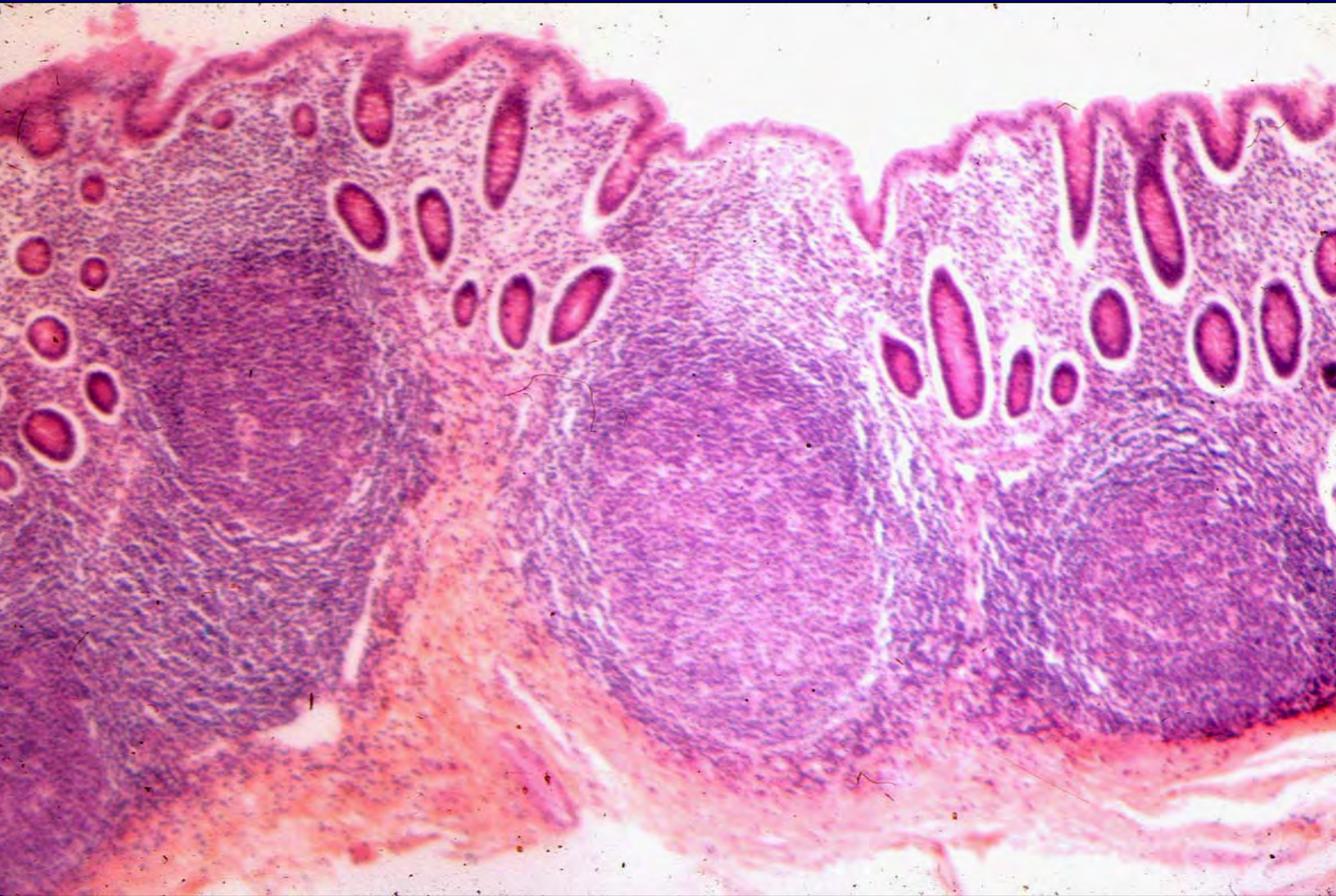


# Origine et migration des cellules IgA et des lymphocytes T

- Rôle des **plaques de Peyer**
- **Cycle** hémo-lymphatique

CYCLE ENTERO-ENTERIQUE DES PLASMOCYTES A Ig-A





# Follicules lymphoïdes et Plaques de Payer

Leur structure (EAF : cellules M et cellules immunitaires) favorise :

- l'entrée électorive des antigènes
- l'initiation de la réponse immunitaire digestive

—————> **cycle entéro-entérique**

# Plaque de Peyer

- épithélium associé aux follicules (EAF)
  - cellules M + cellules immunitaires
- zone du dôme : lymphocytes B et T, macrophages (zone marginale)
- follicule lymphoïde
- zone inter-folliculaire

**Epithélium  
associé aux follicules**

**Epithélium  
villositaire**

**Cellules épithéliales**

Cellules absorbantes

++

++

Cellules mucosécrétantes

±

++

Cellules M

++

-

**Cellules immunitaires**

Lymphocytes

++

+

Plasmocytes

+

-

Macrophages

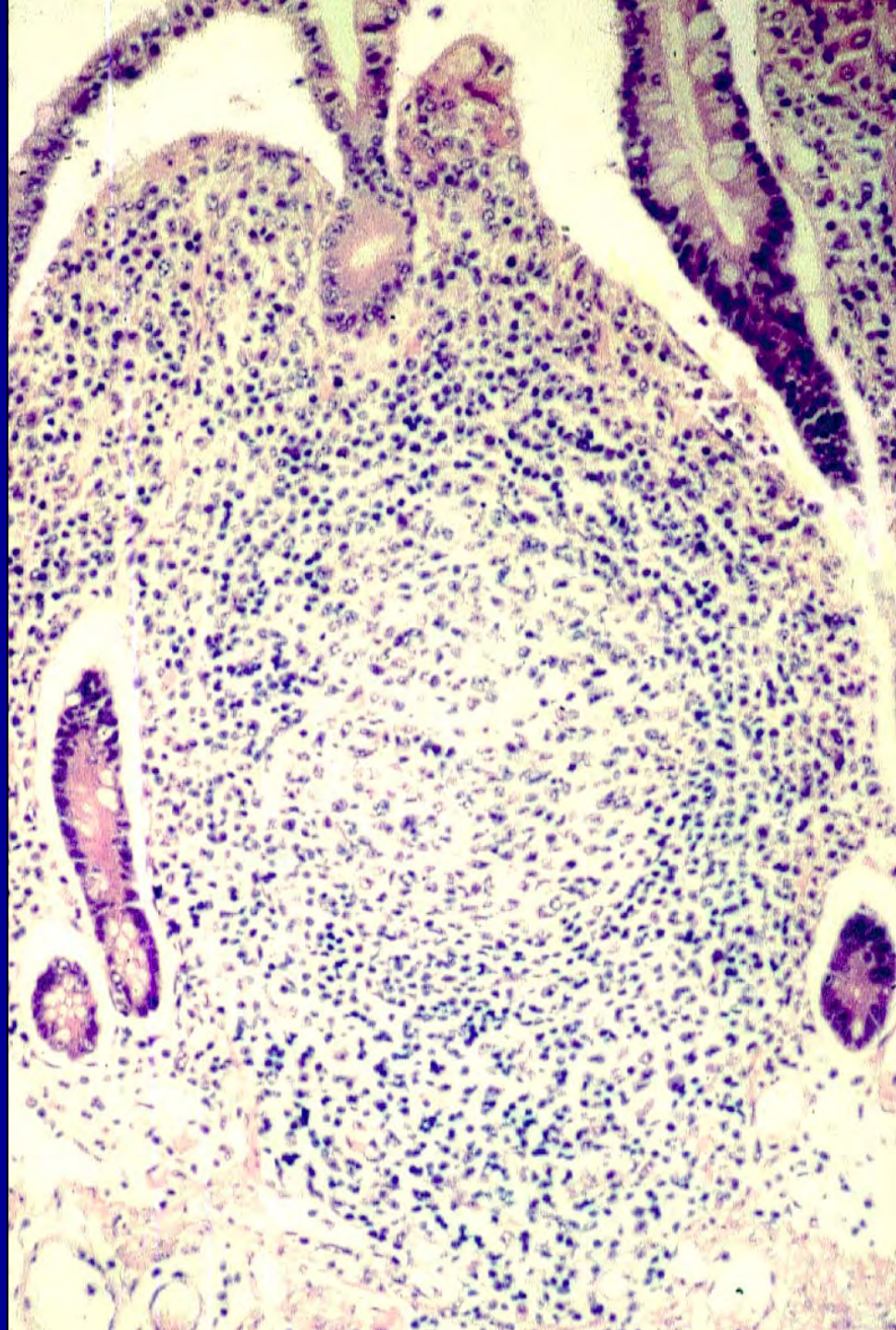
-

-

**Membrane basale**

**discontinue**

**continue**





- **Cellule absorbante**

bordure en brosse

lysosomes

dégradation des Ag luminaux

transport d'IgA

synthèse de la pièce sécrétoire

- **Cellule M**

courtes villosités

peu de lysosomes

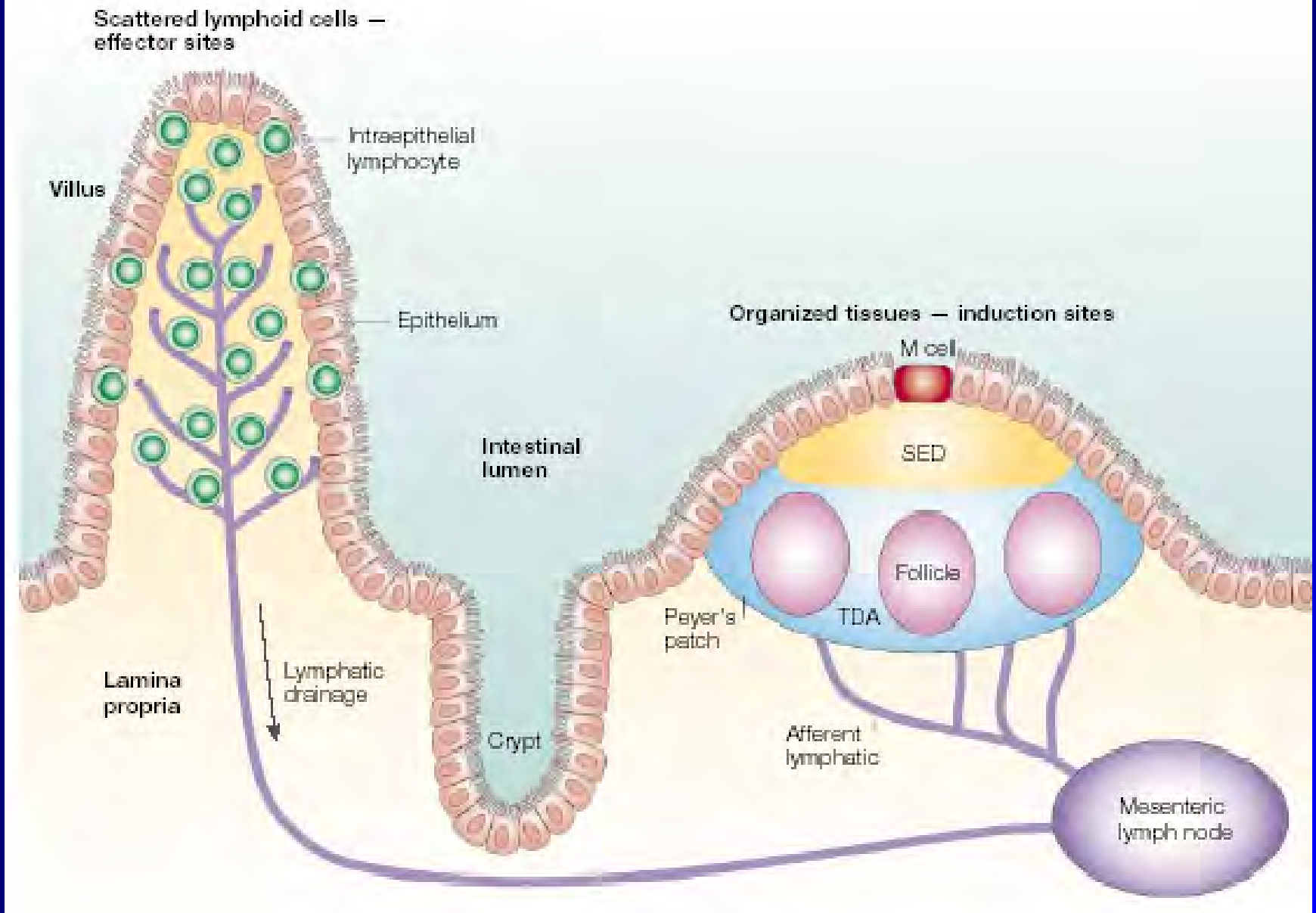
étroit contact avec les cellules  
immunitaires

transport d'IgA

?

?

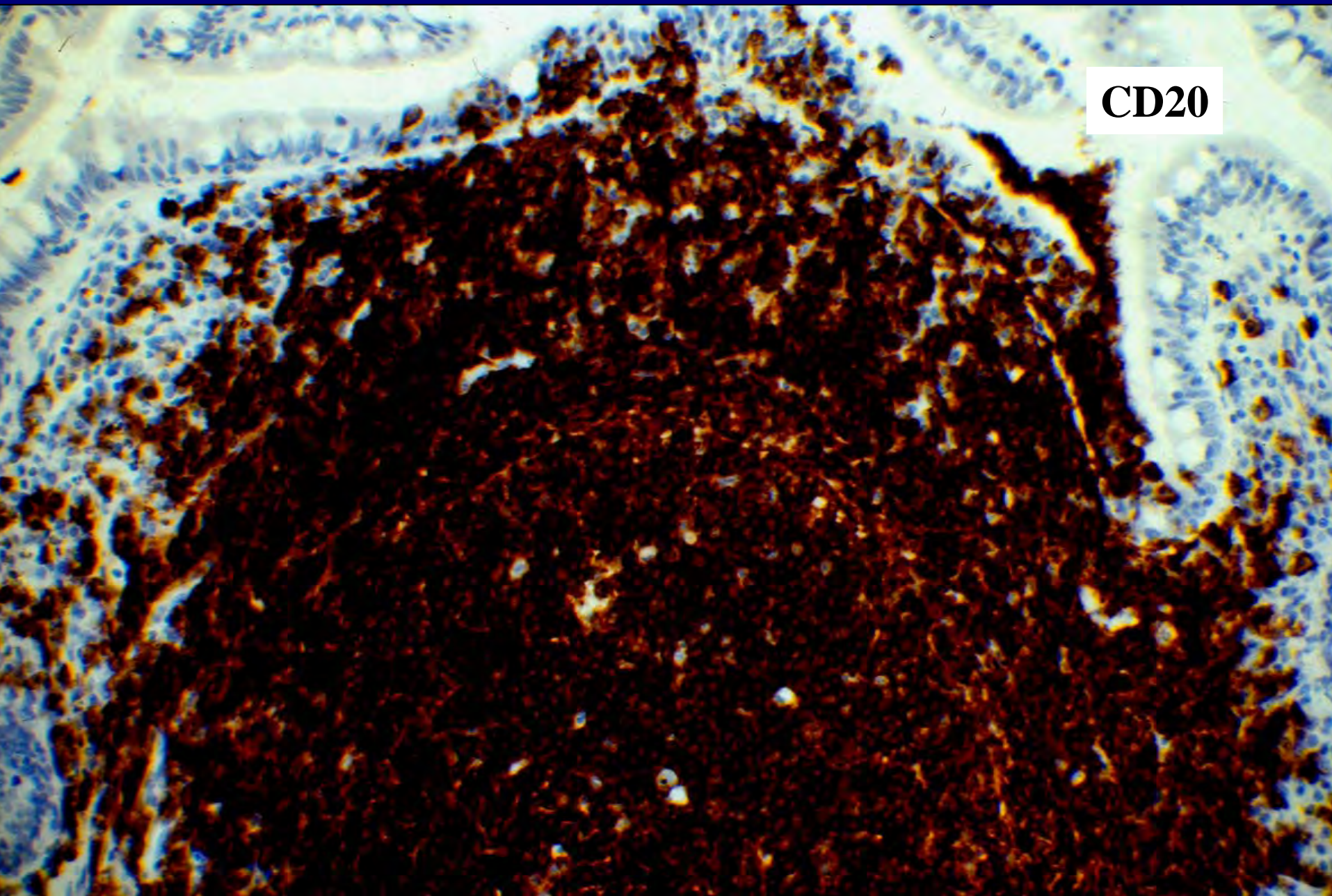
	Épithélium associé aux follicules	Epithélium villositaire
Lymphocytes T		
CD8	+	+++
CD4	++	+
Lymphocytes B	IgM +	-
Macrophages	+	-



## Système immunitaire intestinal

*A. Mowat, Nature Reviews, 2003,3;331-339*

**CD20**



# 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

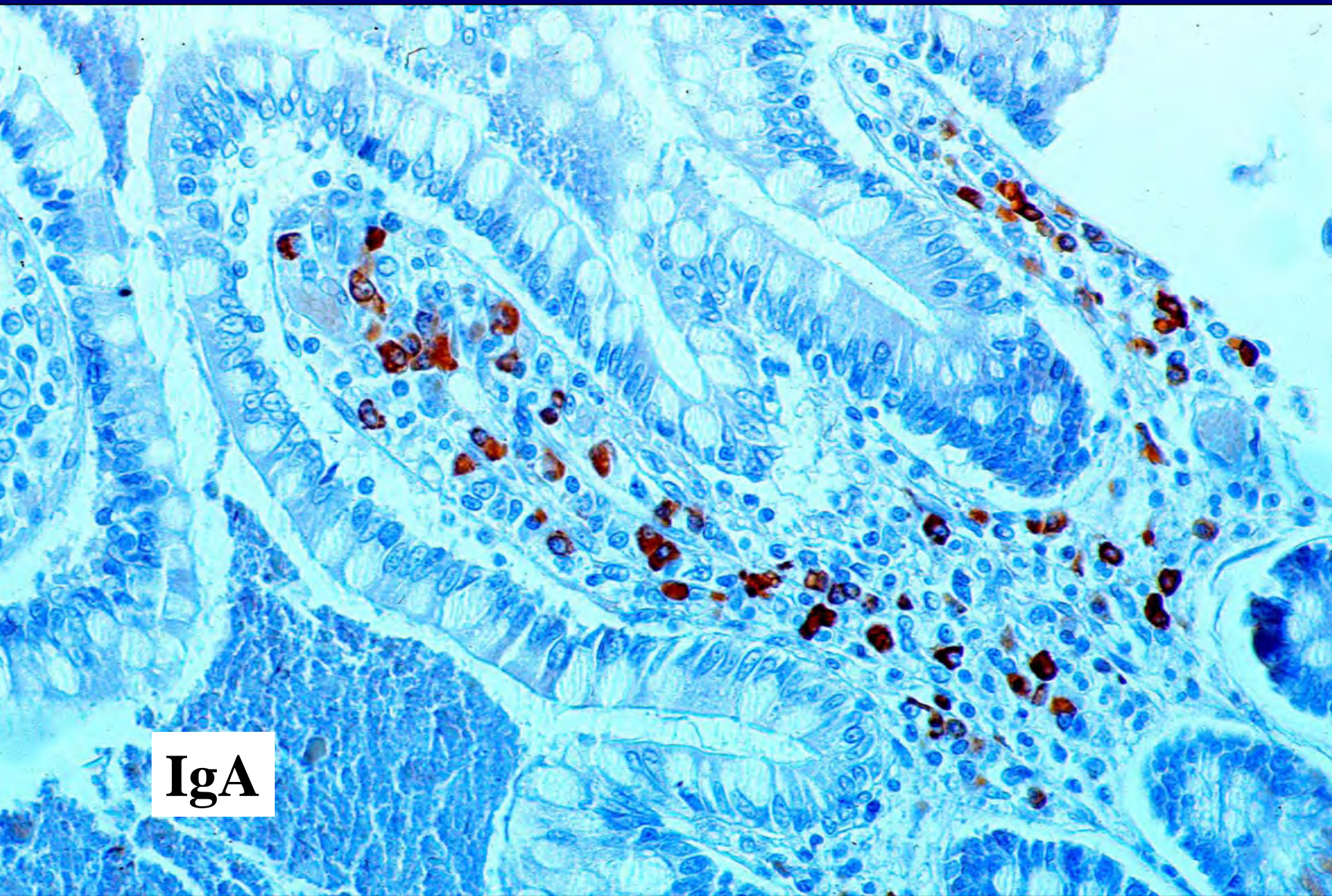
# Migration des lymphocytes dans l'intestin

- 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  $\alpha4\beta7$
  - $\alpha4\beta7$  est exprimé par les cellules mononucléées et les polynucléaires éosinophiles de la muqueuse digestive
  - souris  $\beta7^{-/-}$  : MALT atrophique alors que les autres organes lymphoïdes sont normaux

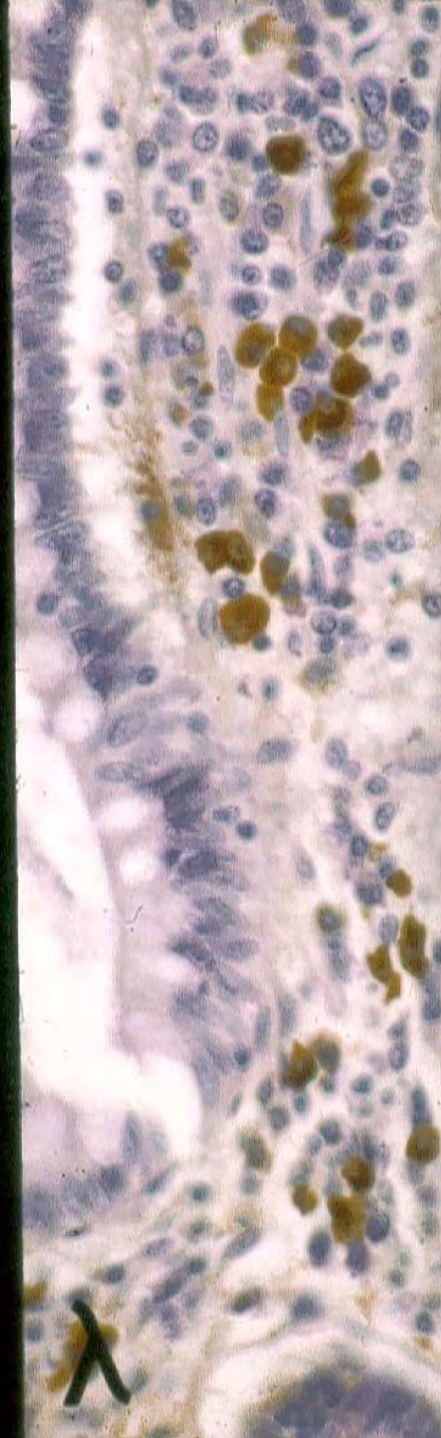
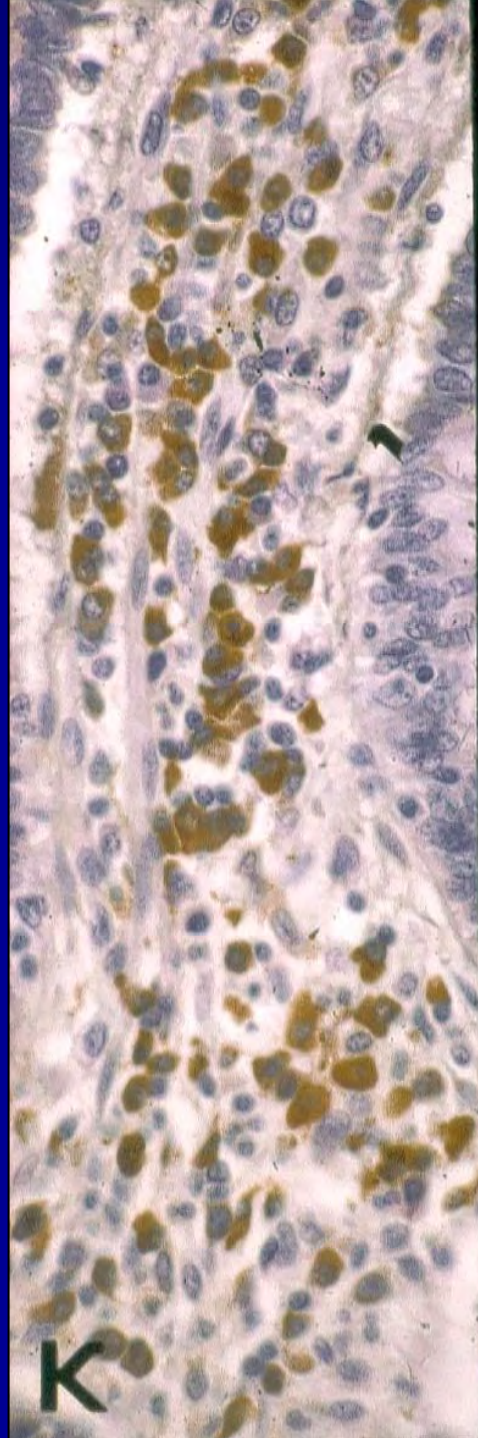


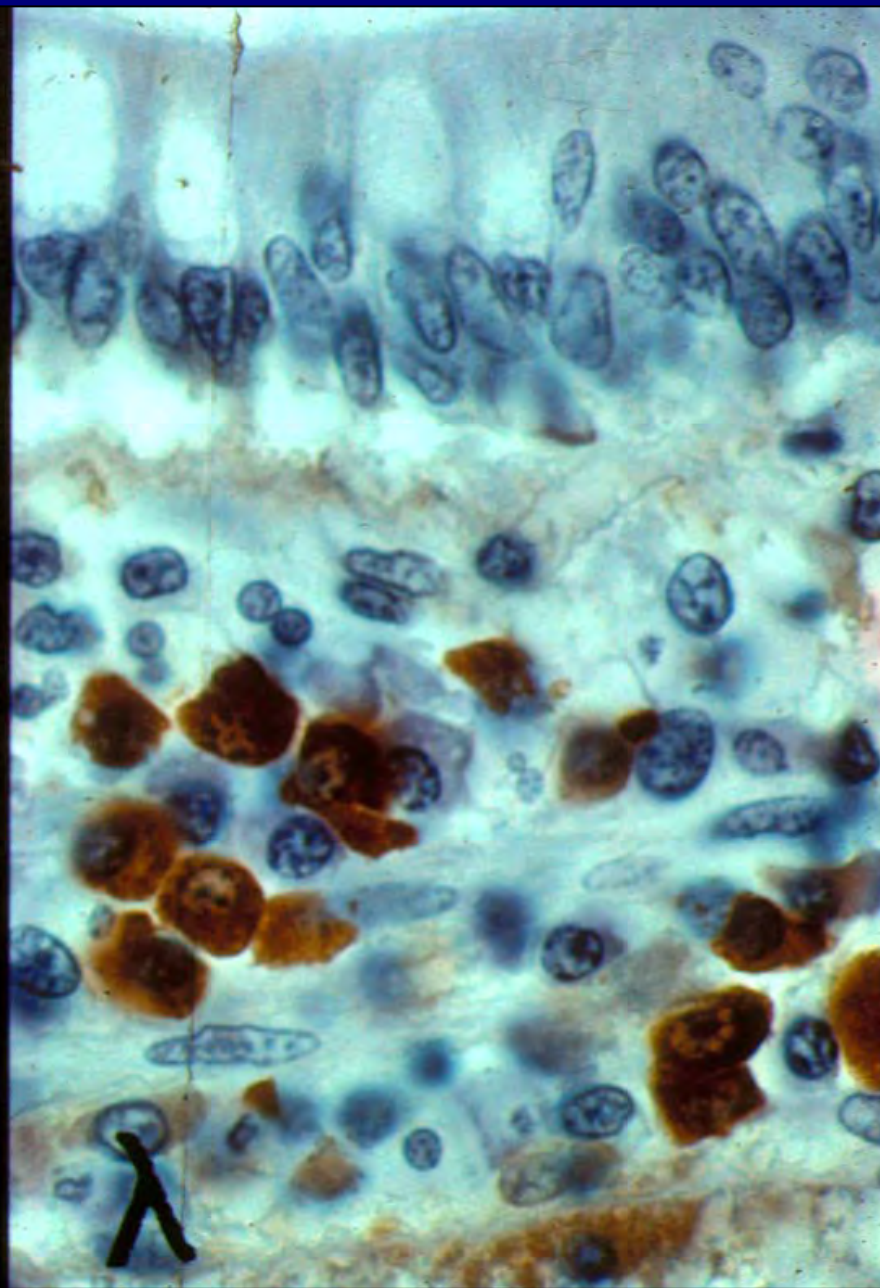
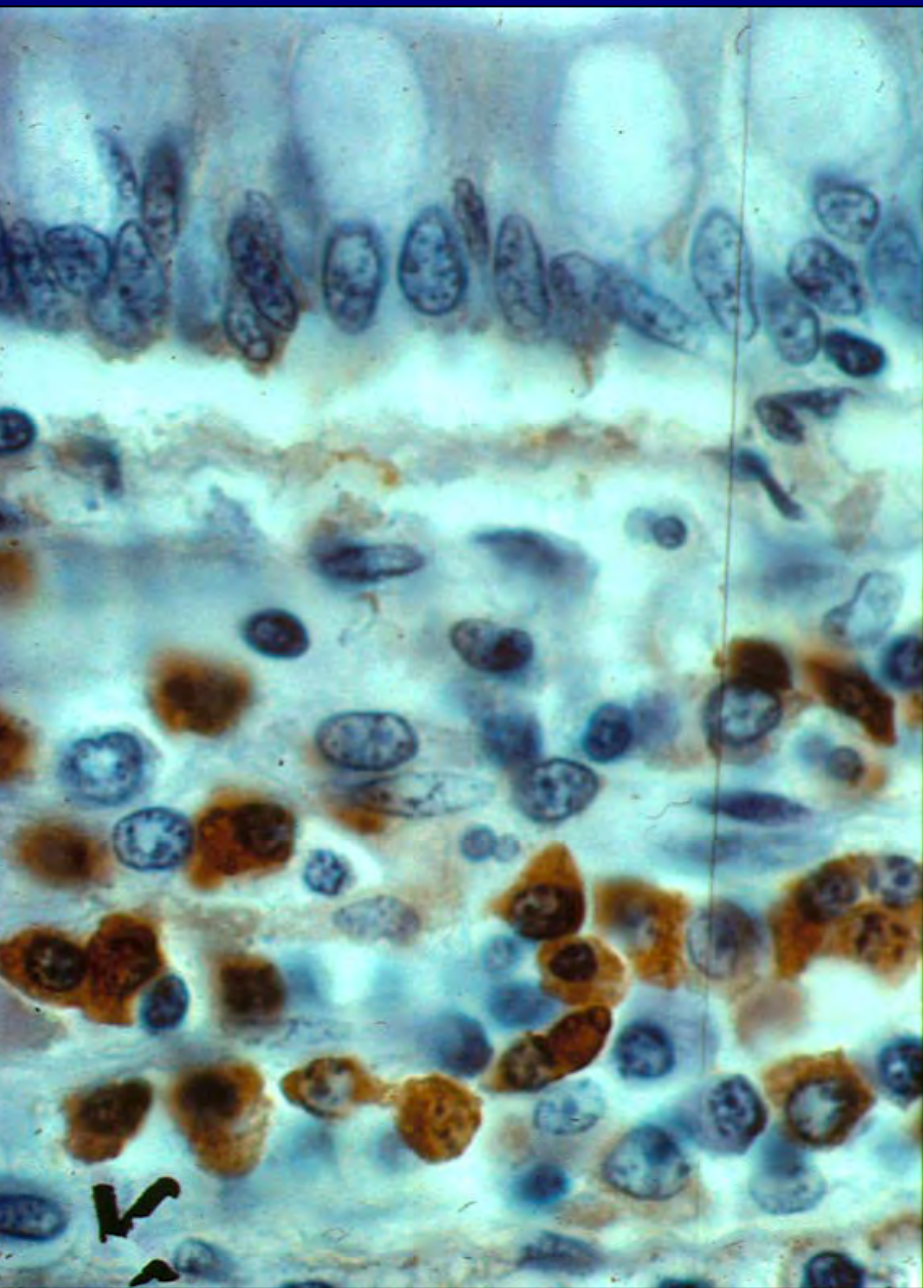
# Cellules lymphoïdes du chorion

- Cellules **B**
  - Lymphocytes B (IgM de surface)
  - Plasmocytes : **IgA 80%**
    - IgM 15%
    - IgG 2%
    - IgE 2%
- Cellules **T** : Lymphocytes T **CD 4+** : 60-70%
  - CD 8+ : 30-40%

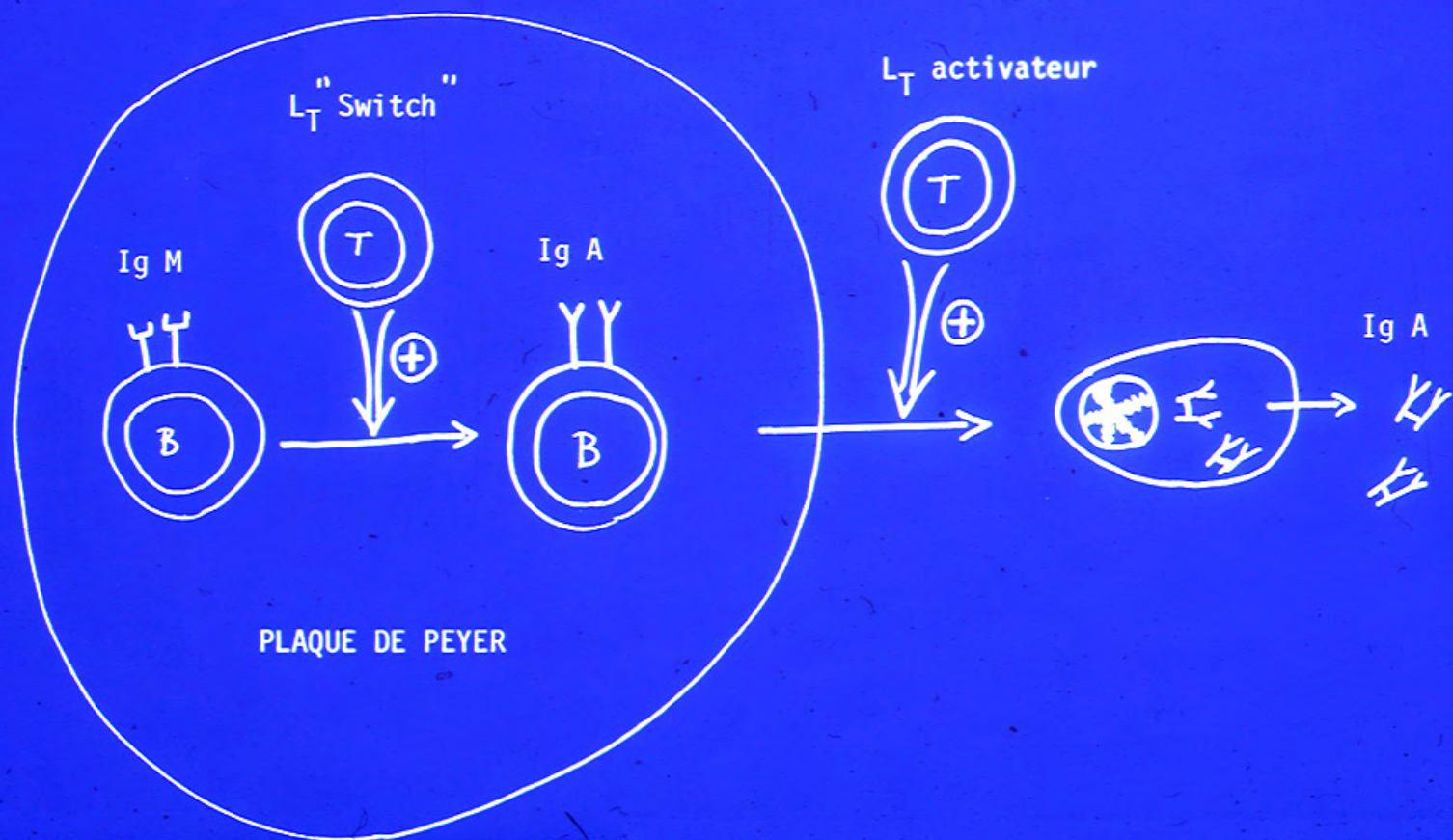


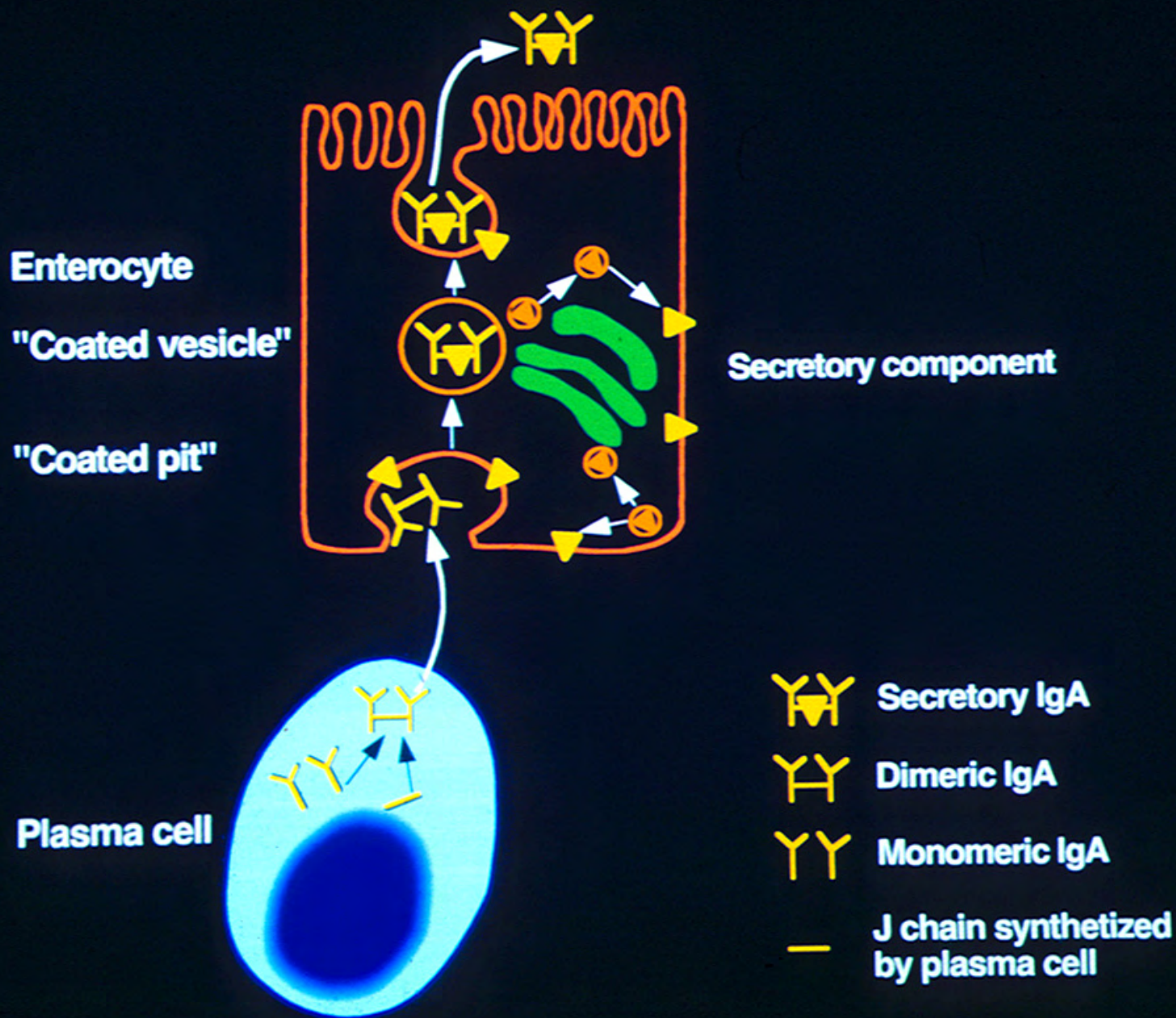
**IgA**





DIFFERENTIATION ET "SWITCH" DES CELLULES B  
DES PLAQUES DE PEYER





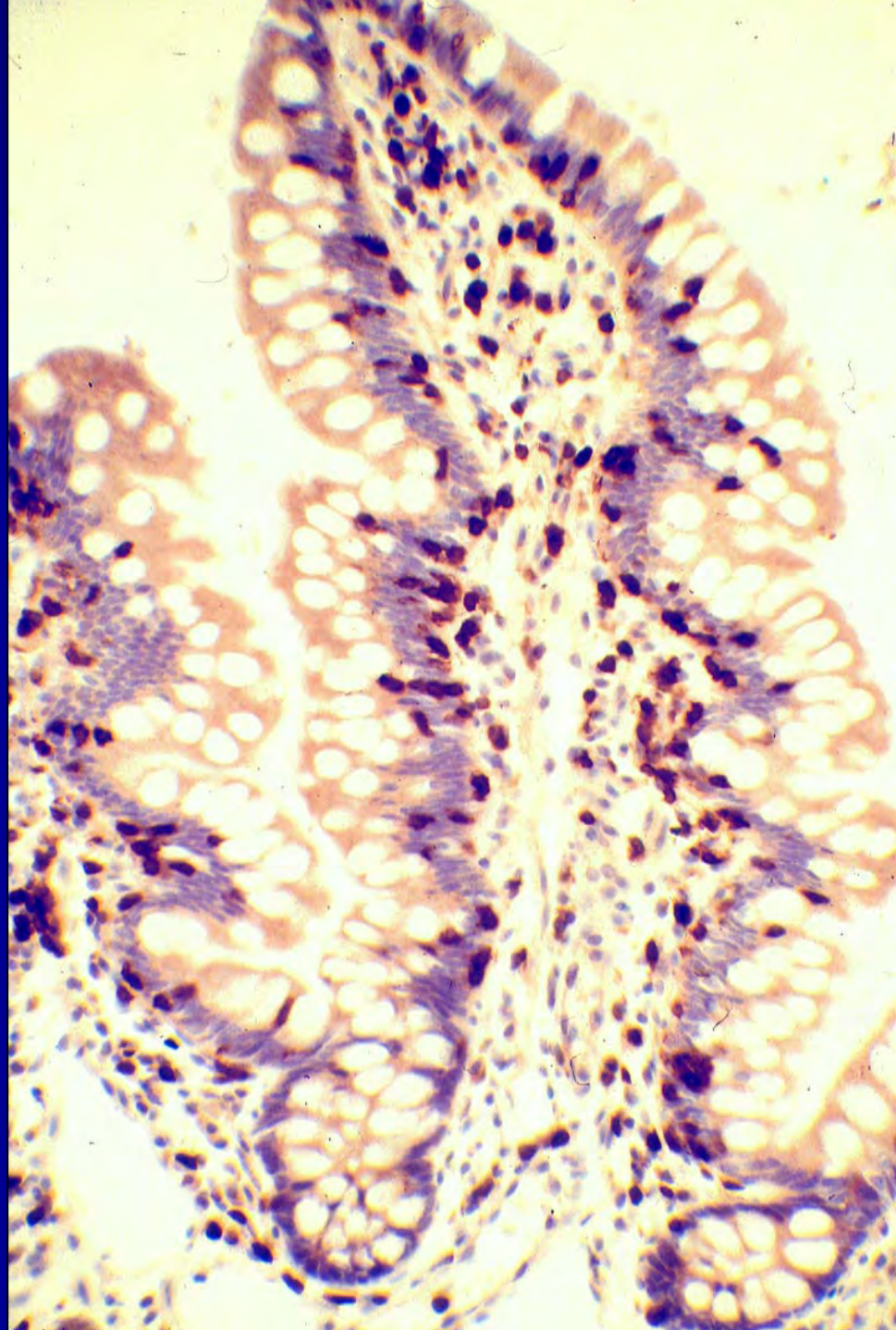
# PROPRIÉTÉS DES Ac IgA

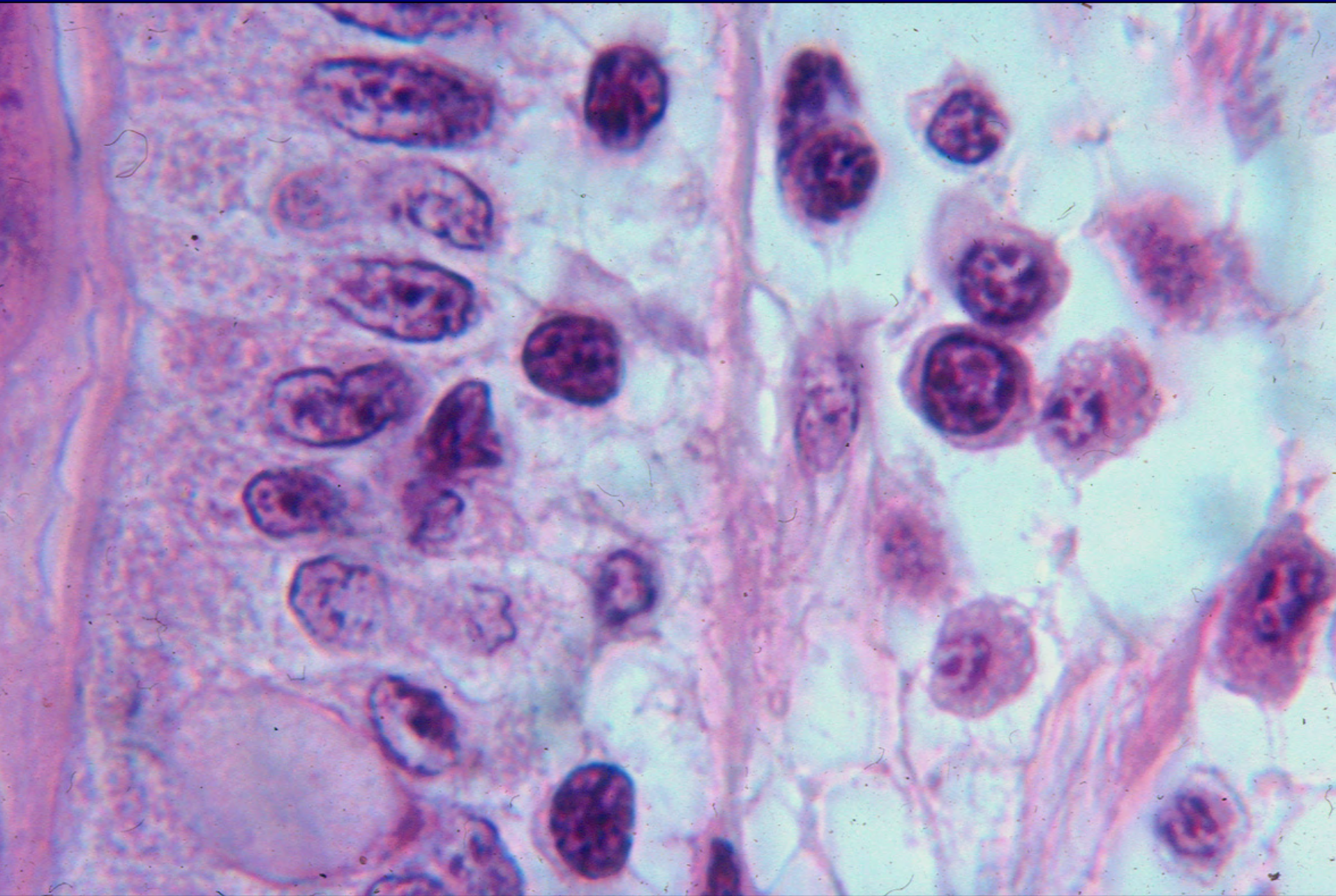
- Bloque l'absorption des Ag par cellules épithéliales  
→ obstacle à la pénétration des agents infectieux
- Ac agglutinant
- Adhère aux micro-organismes
  - limite croissance et multiplication des bactéries
- se combine avec toxines
- inactive des virus
- forme des complexes immuns → bile

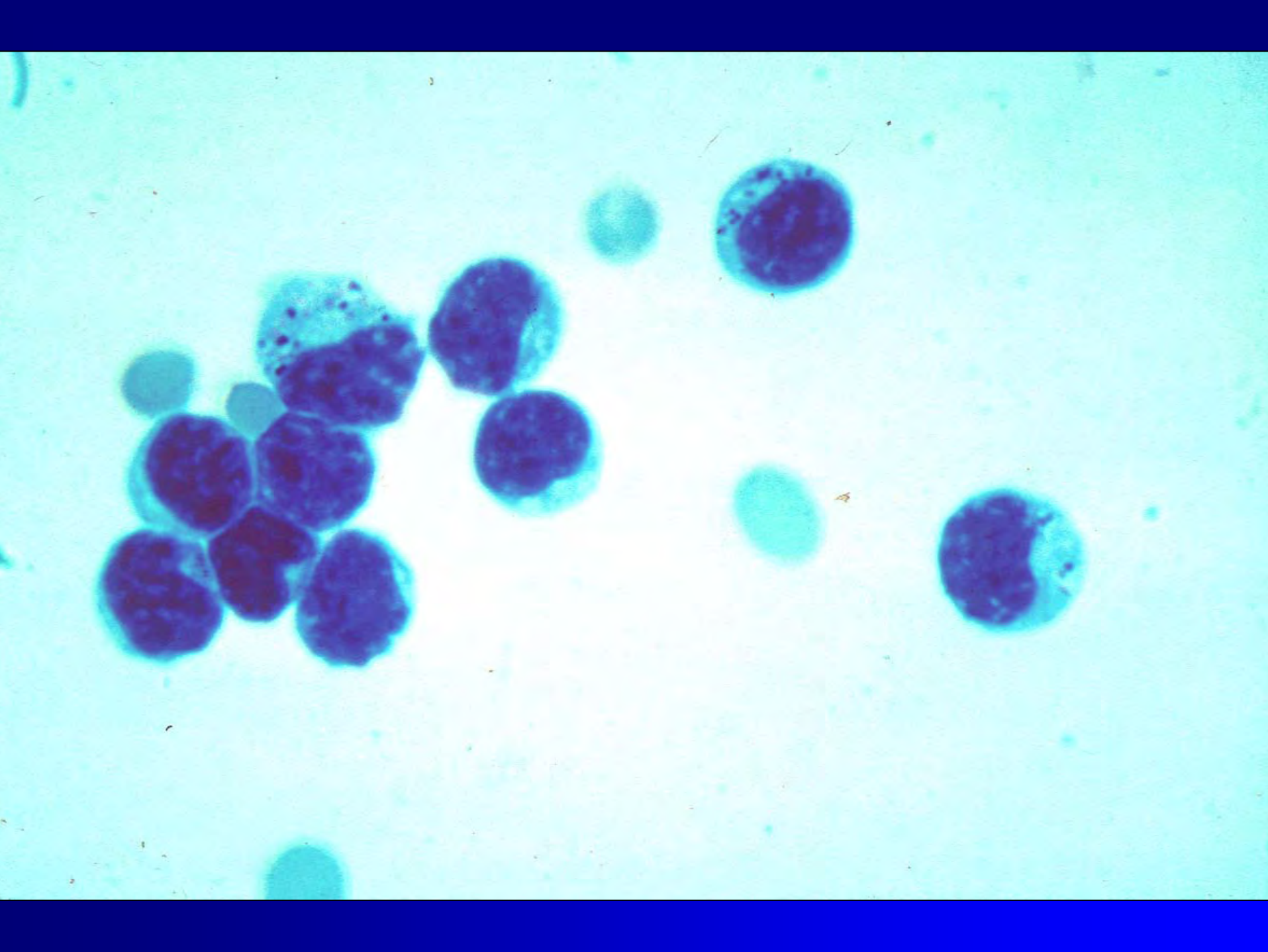
# Lymphocytes intestinaux

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









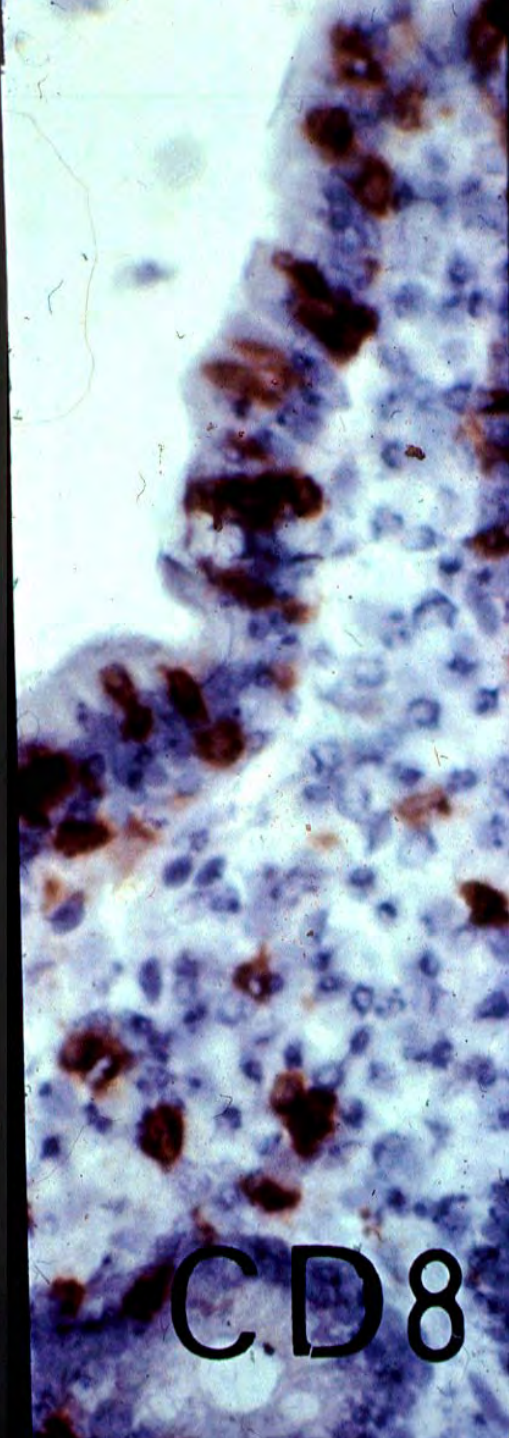
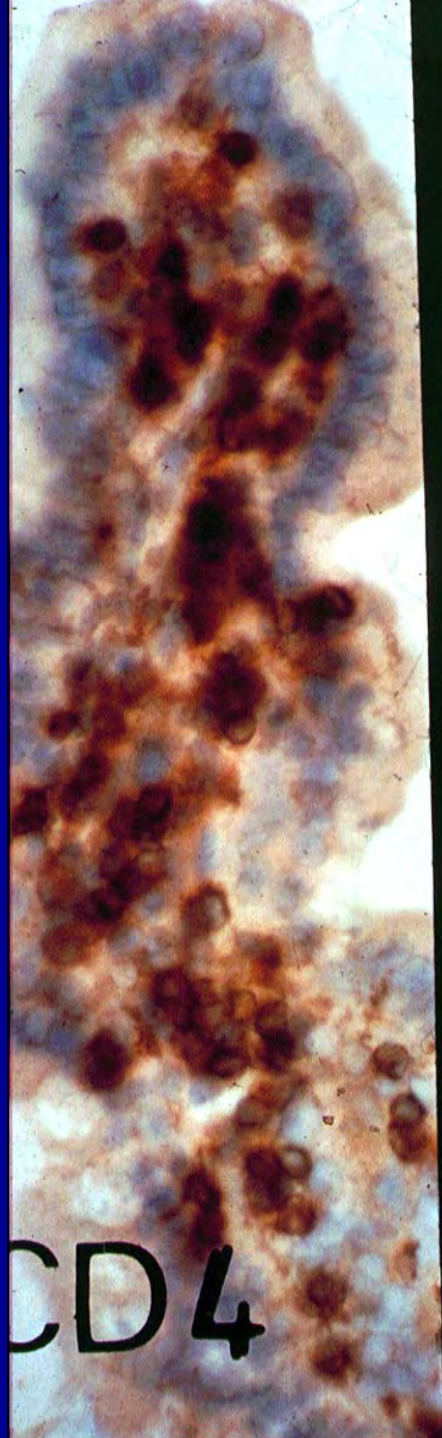
# LIE normaux : phénotype

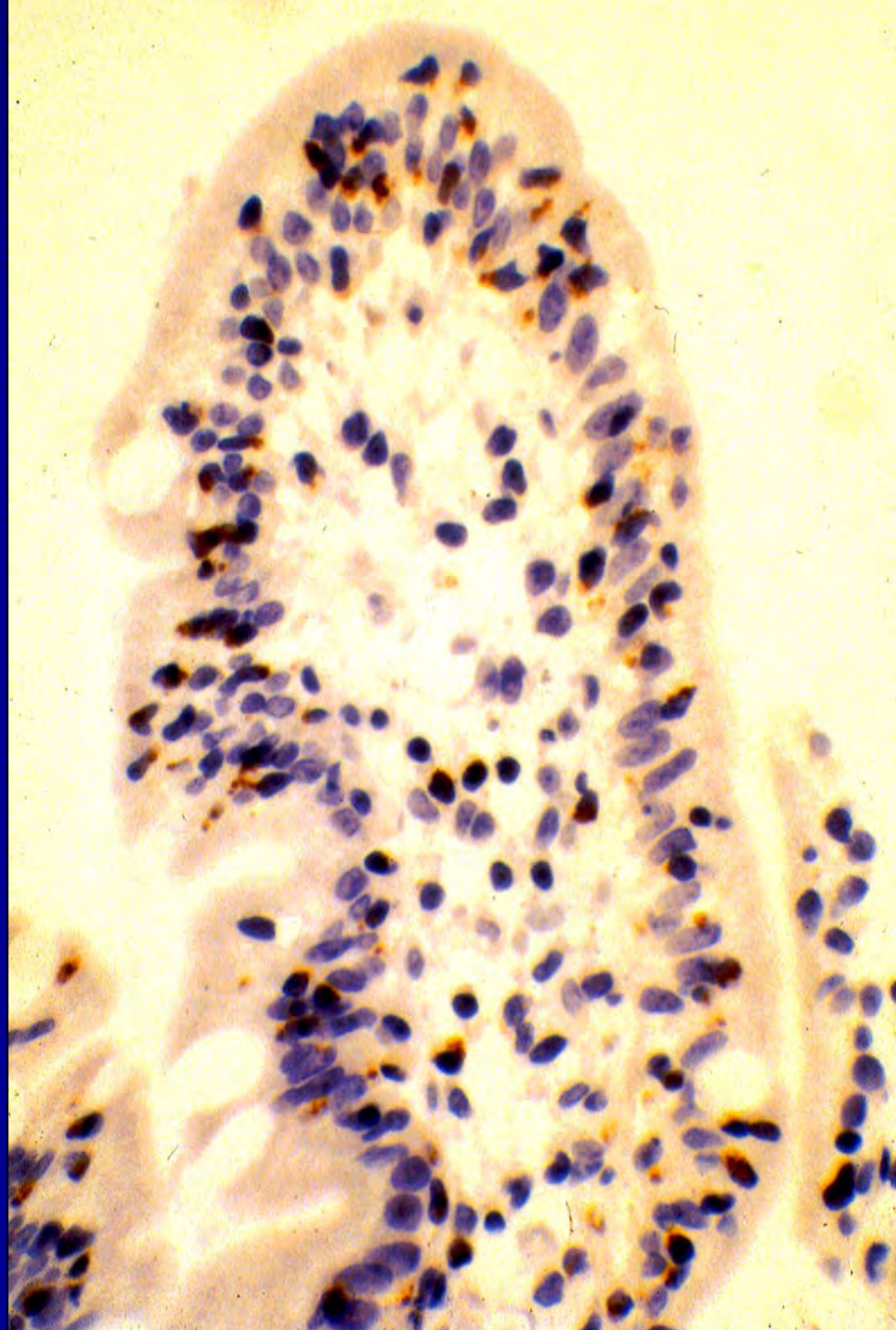
- **3 populations**

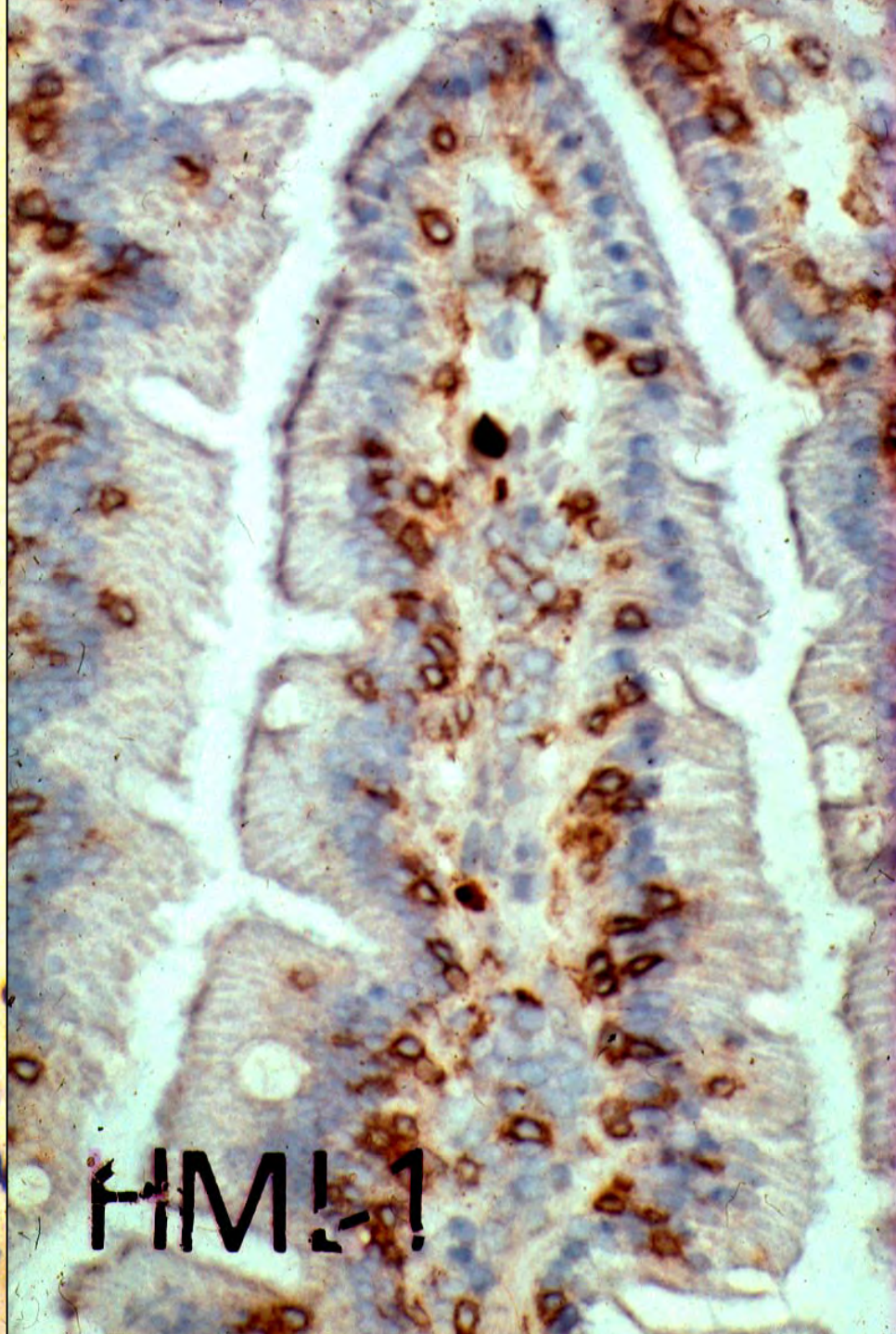
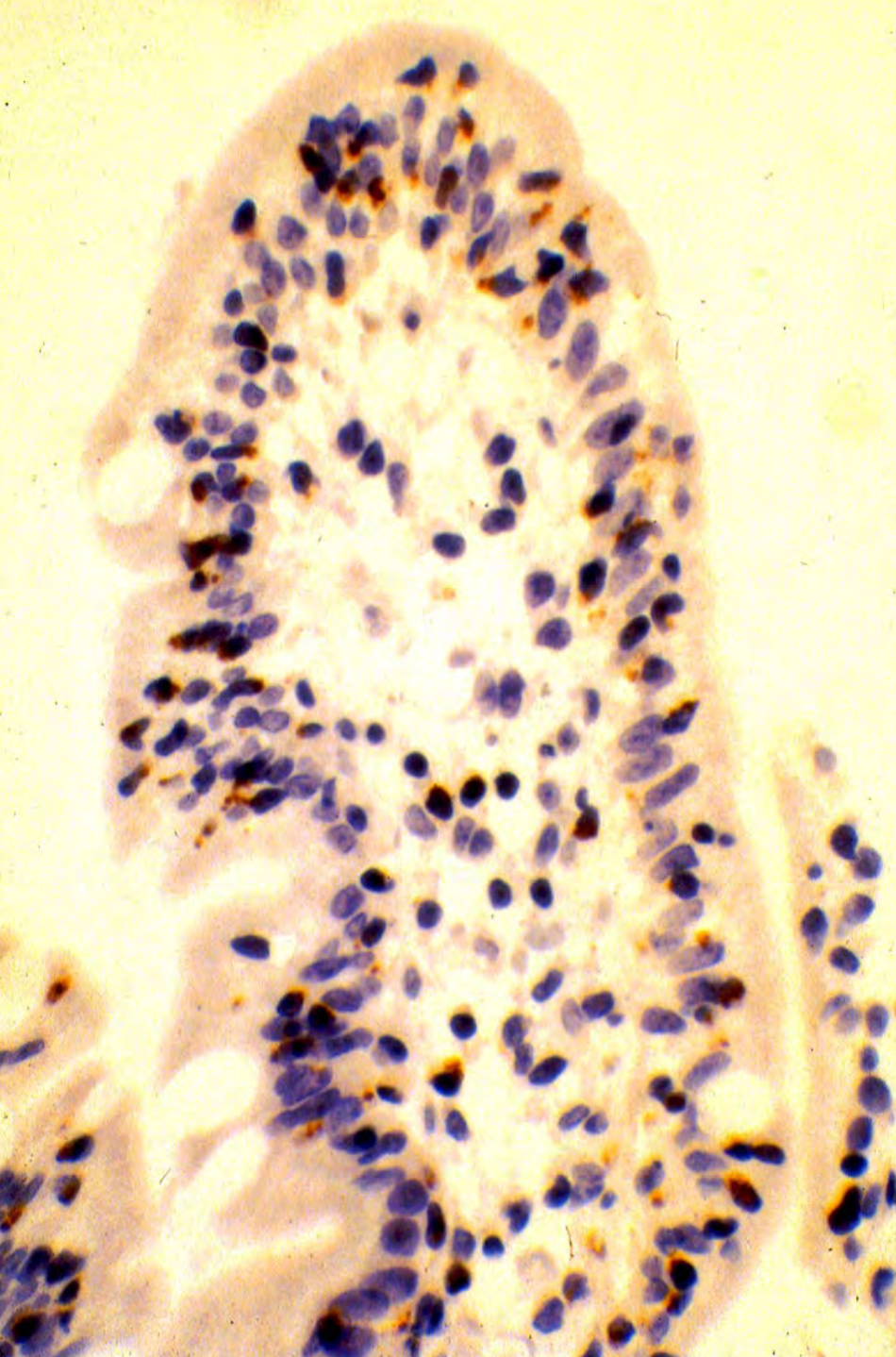
- CD3+, TCR $\alpha\beta$ +, CD8+: 75%
- CD3+, TCR $\gamma\delta$ +: 15%, CD4-, CD8-
- CD7+, CD3-

- Tous expriment CD103

**Intégrine  $\alpha E\beta 7$** : son ligand est la **E-cadhérine**





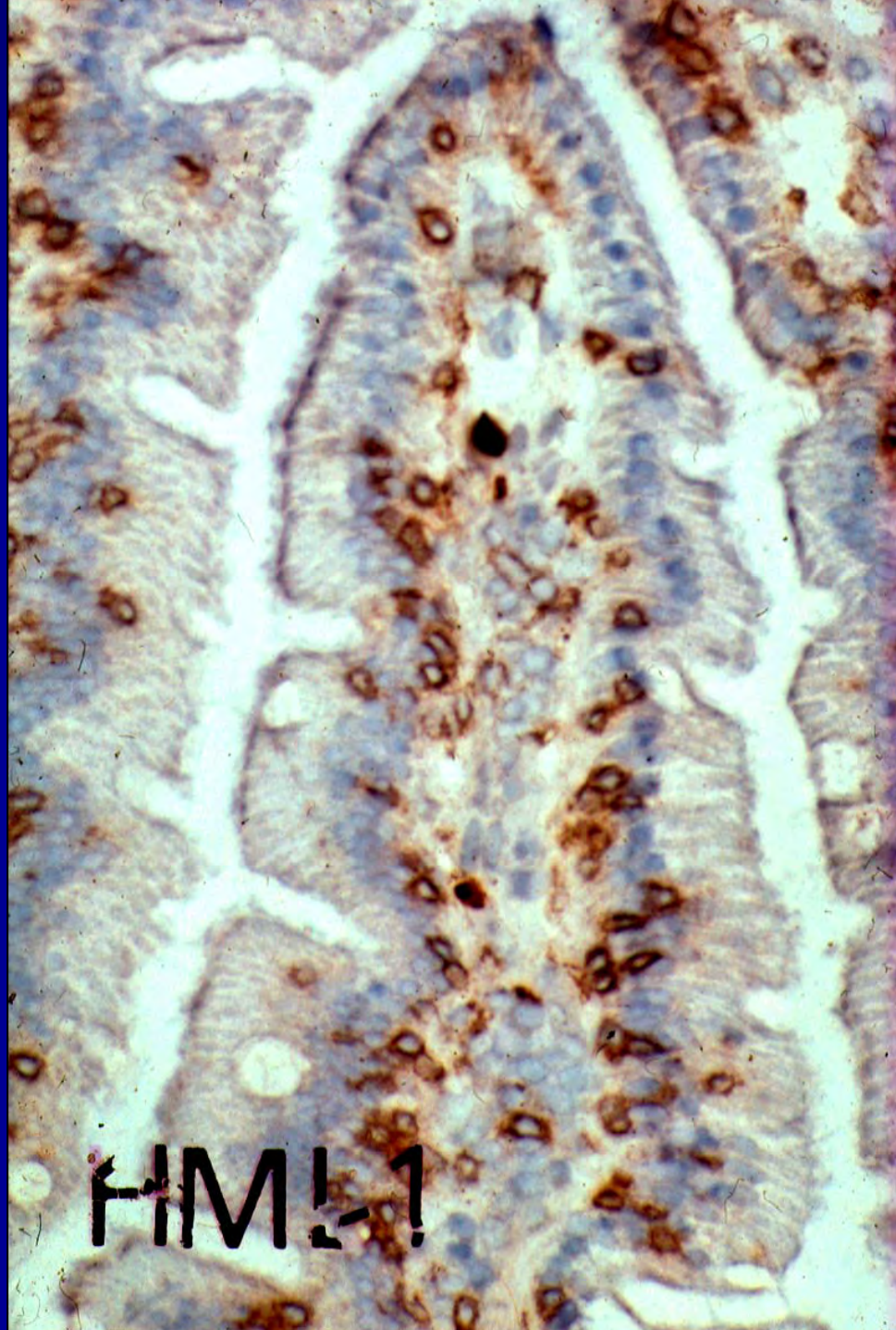


HIM-1

# 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





HIM 1

# 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)

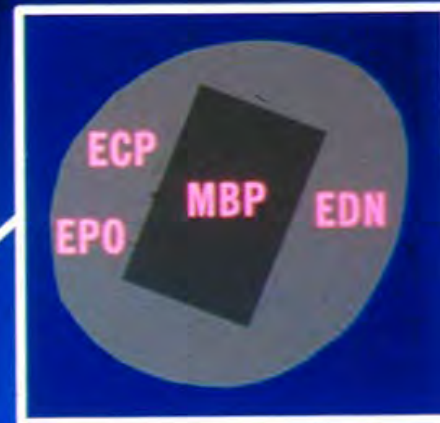
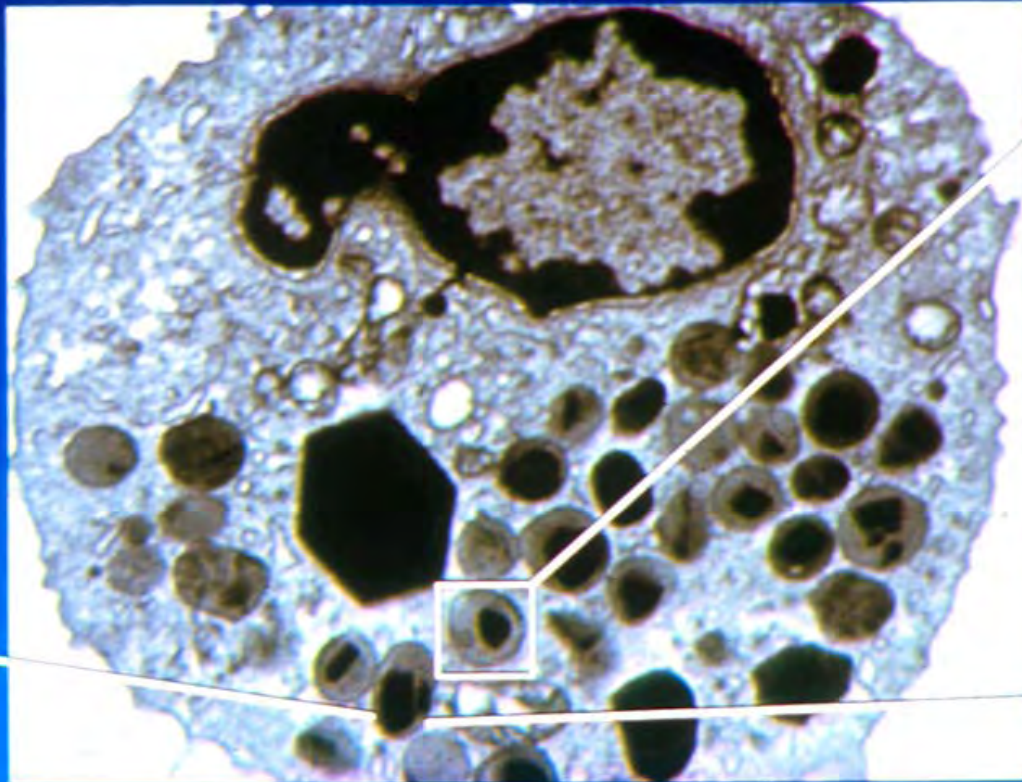
# MACROPHAGES de la muqueuse digestive

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

# Médiateurs des éosinophiles

## INFLAMMATION

LTC<sub>4</sub>  
PAF-acether  
PGE<sub>2</sub>



EPO

O<sub>2</sub> dépendant

## CYTOTOXICITE

MBP  
ECP  
EDN / EPX

O<sub>2</sub> indépendant



# 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 AUTOMNE
- rôle de défense contre agents pathogènes
- contrôle de la distribution des «produits» de l'environnement.



# REGULATION DE LA REPONSE 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 REPONSE IMMUNE DIGESTIVE

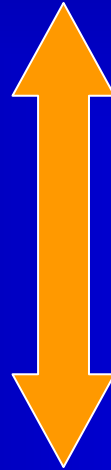
Participation active :

- **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

# **Fonctions des cellules immunitaires intestinales**

# **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**

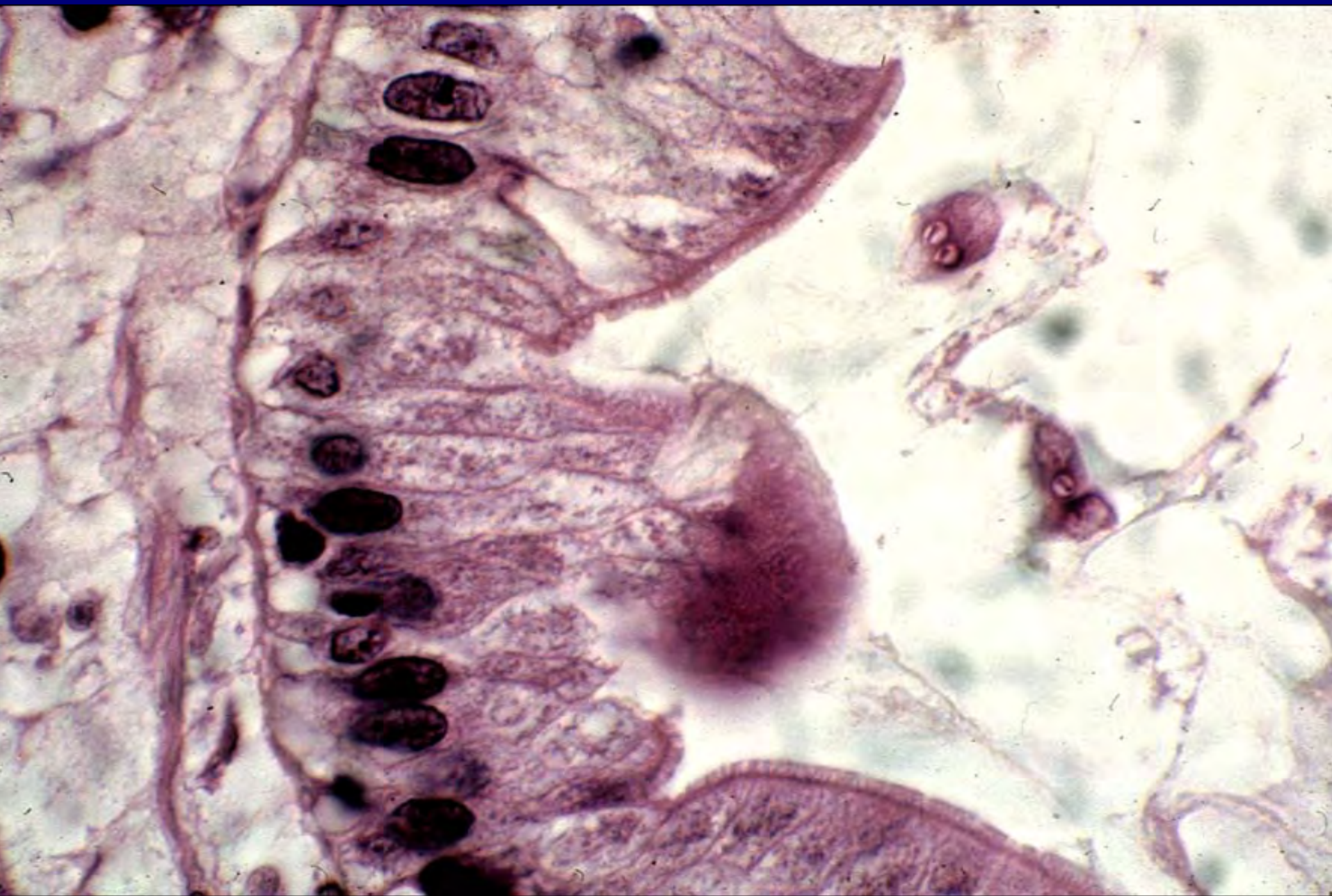
- IgA : diarrhée rare
  - hyperplasie compensatrice cellules IgM et IgG
- IgA + IgG2 et/ ou IgG 4 : diarrhée++
- surtout hypo ou agammaglobulinémie
  - Giardia
  - infections microbiennes

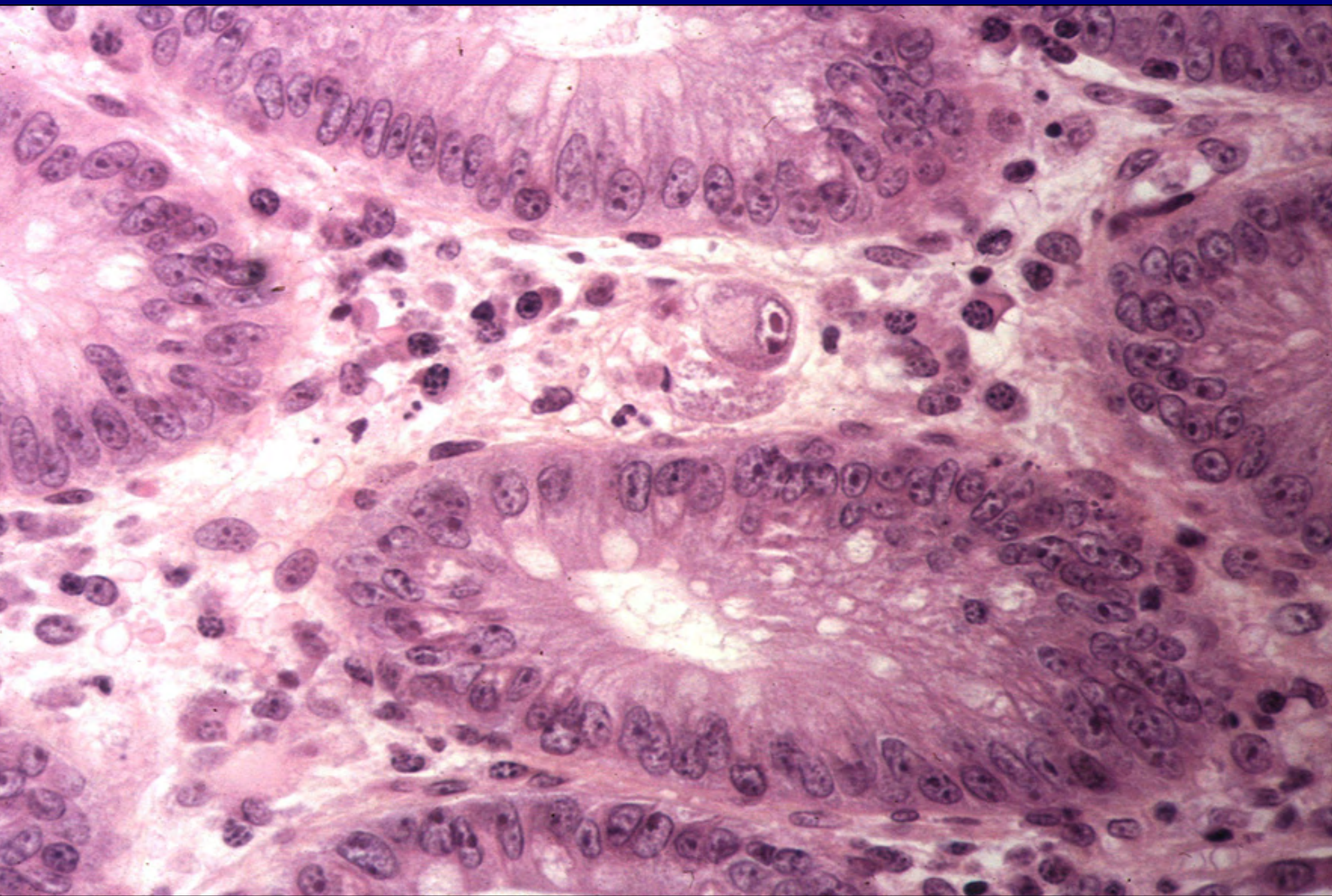
- **2) D.I. cellulaires (SCID, SIDA)**

- Diarrhée : 70% cas
- mécanismes ? Infections intestinales (germes Gram-, candidoses, parasitoses, CMV, adénovirus) ? cf SIDA
- IgA + IgG2 et/ ou IgG 4 : diarrhée++
- Atrophie villositaire

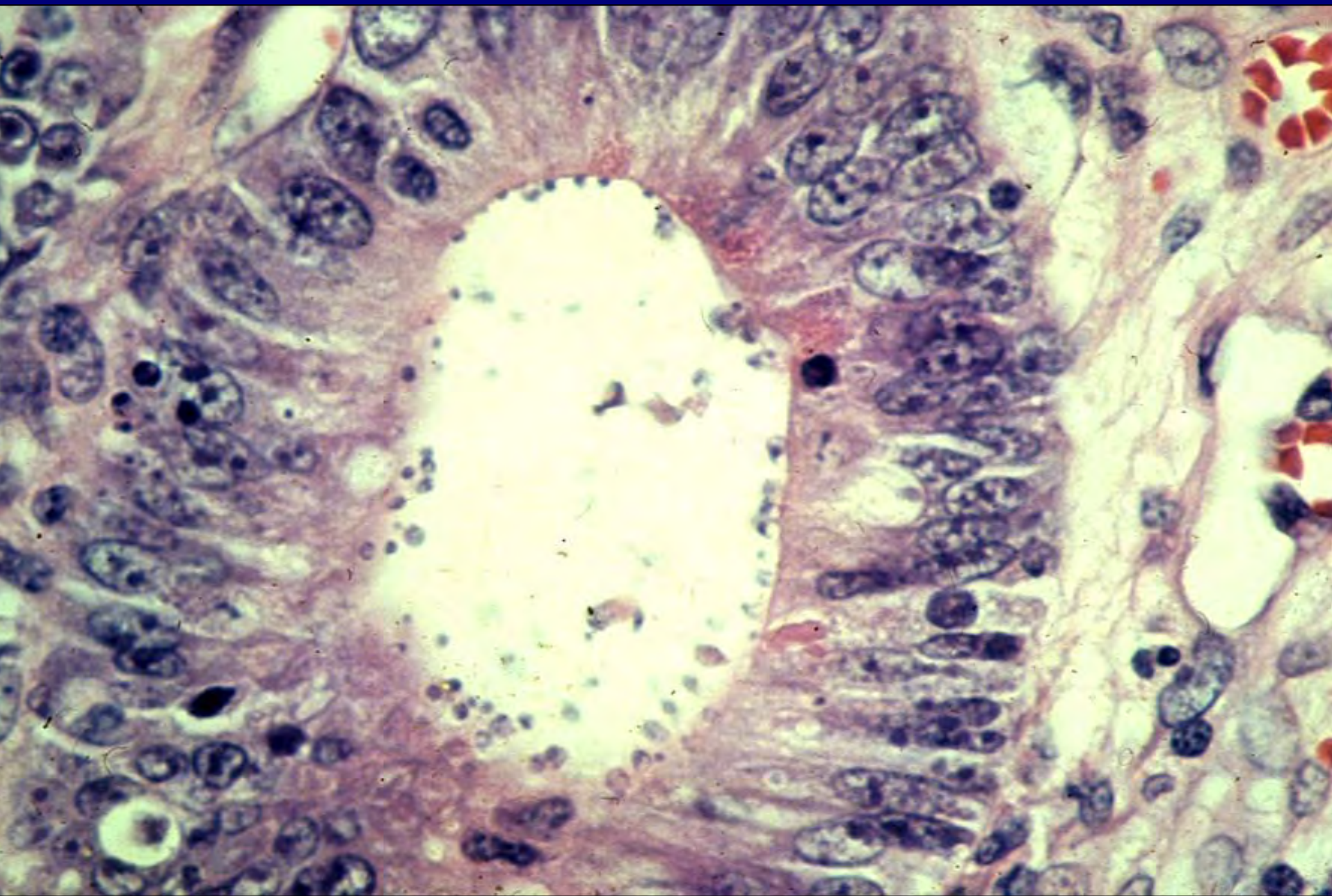
# Déficits immunitaires et pathologie intestinale

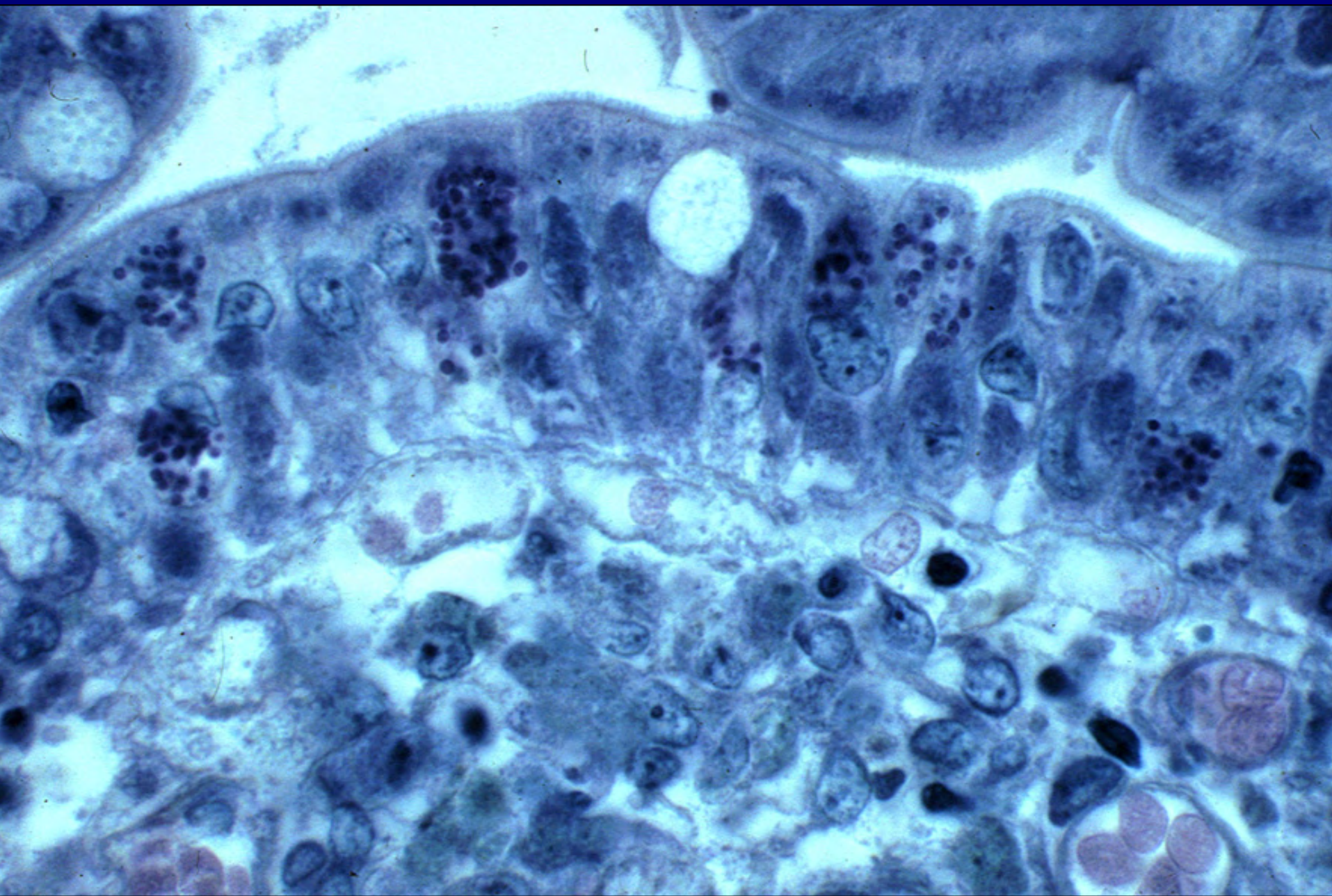
- Déficits immunitaires congénitaux et acquis (SIDA)
- Diarrhée
- Syndrome de malabsorption  $\pm$  atrophie villositaire
- Infections :
  - germes Gram - : Shigelles, salmonelles ...
  - mycoses candidat albicans
  - parasitoses : cryptosporidiose, microsporidiose
  - mycobactéries atypiques
  - virus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

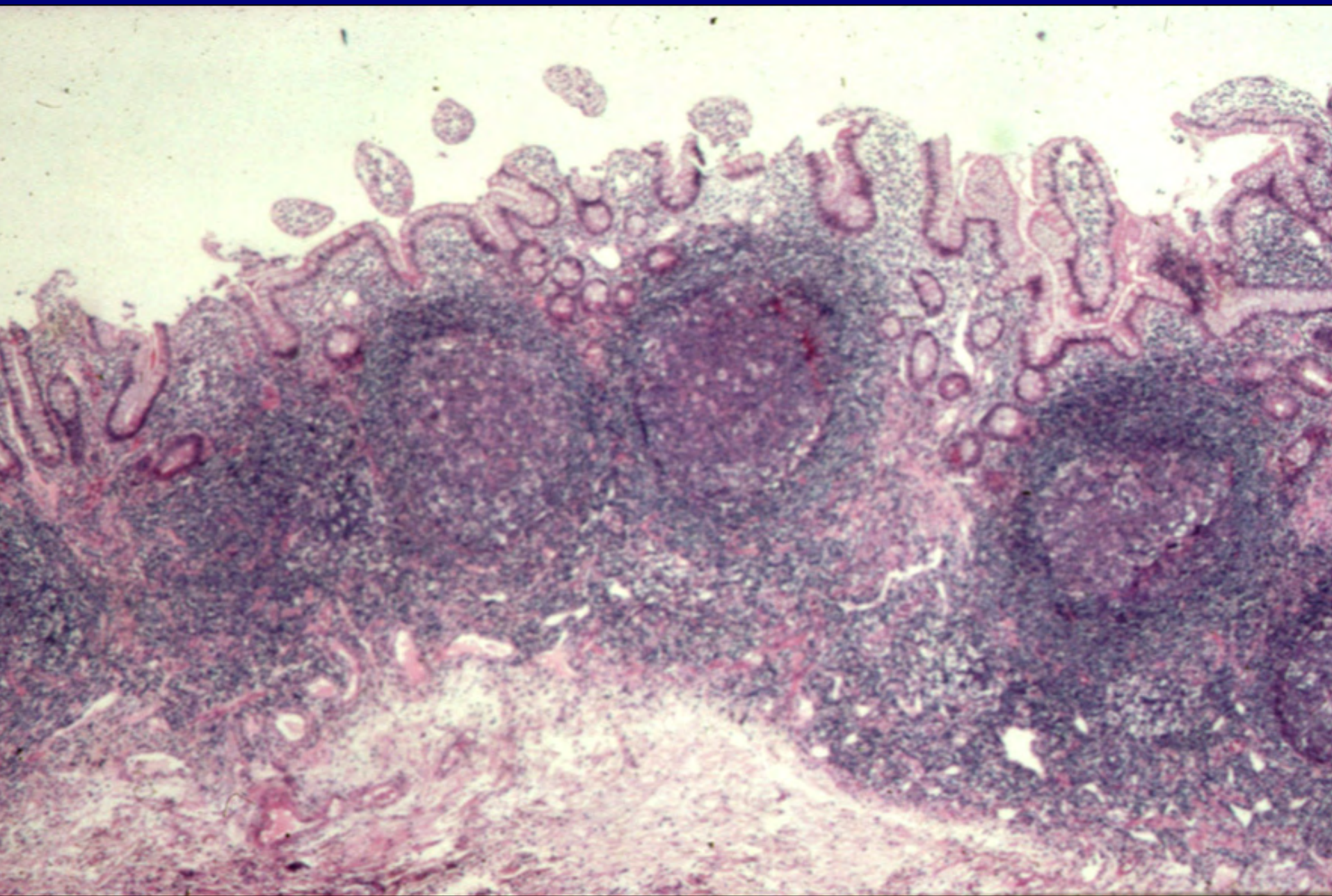












**Lymphomes digestifs**  
**Lymphomes du MALT**  
**Intérêt d'une classification**

*PG Isaacson, M-Q Du. J Pathol 2005;205:255-274*

# Lymphomes

- Différentes manifestations **cliniques** : ganglionnaire ou extra-ganglionnaire...
- **Diagnostic** anatomo-pathologique (cytologie + phénotype : CD20 et CD3)
- **Etudes complémentaires** utiles au diagnostic dans les cas difficiles : 30% des cas (matériel frais ou congelé)
- Recherche des facteurs cliniques, biologiques ou moléculaires de **mauvais pronostic**
- **Protocoles** prospectifs : confirmation du diagnostic

# Lymphomes

## Moyens du diagnostic

Approche multidisciplinaire :

- cyto-histologique
- immunohistochimique
- cytogénétique
- moléculaire
- *microbiologique*

# Traitement des lymphomes

## Traitement adapté

- au type histologique : grandes cellules versus petites cellules
- aux facteurs pronostiques cliniques : âge, performans status, extension, LDH
- au terrain : immunodéprimé, VIH, HTLV-1, topographie
- aux facteurs pronostiques biologiques :
  - B versus T
  - cytogénétique et biologie moléculaire
    - cycline D1, ALK, apoptose (bcl2) ...
  - virus (EBV, HCV, HHV-8), **bactéries** (*Helicobacter pylori*, *Campylobacter jejuni*...)

# Lymphomes : épidémiologie

- Hypothèse **infectieuse**
  - *Helicobacter pylori* et lymphome du MALT de l'estomac
  - *Campylobacter jejuni* et M. des chaînes alpha (IPSID)
  - *Chlamydia psittaci* et lymphome des annexes oculaires
  - *Borrelia burgdoferi* et lymphome cutané
- Hypothèse **virale**
  - virus du groupe herpès
    - EBV (lymphome, maladie de Hodgkin)
    - virus herpès-6 humain (HHV-6)
    - HHV-8 (lymphome des séreuses)
  - HIV (+ EBV et HHV-8)
  - HTLV-1 et leucémie/lymphome T de l'adulte (ATL)
  - HCV et lymphome splénique



# 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 : M. coeliaque
    - sprue réfractaire

# Lymphomes digestifs

## Principales localisations

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

# Classification des lymphomes primitifs digestifs (d'après P.G. Isaacson, 1988)

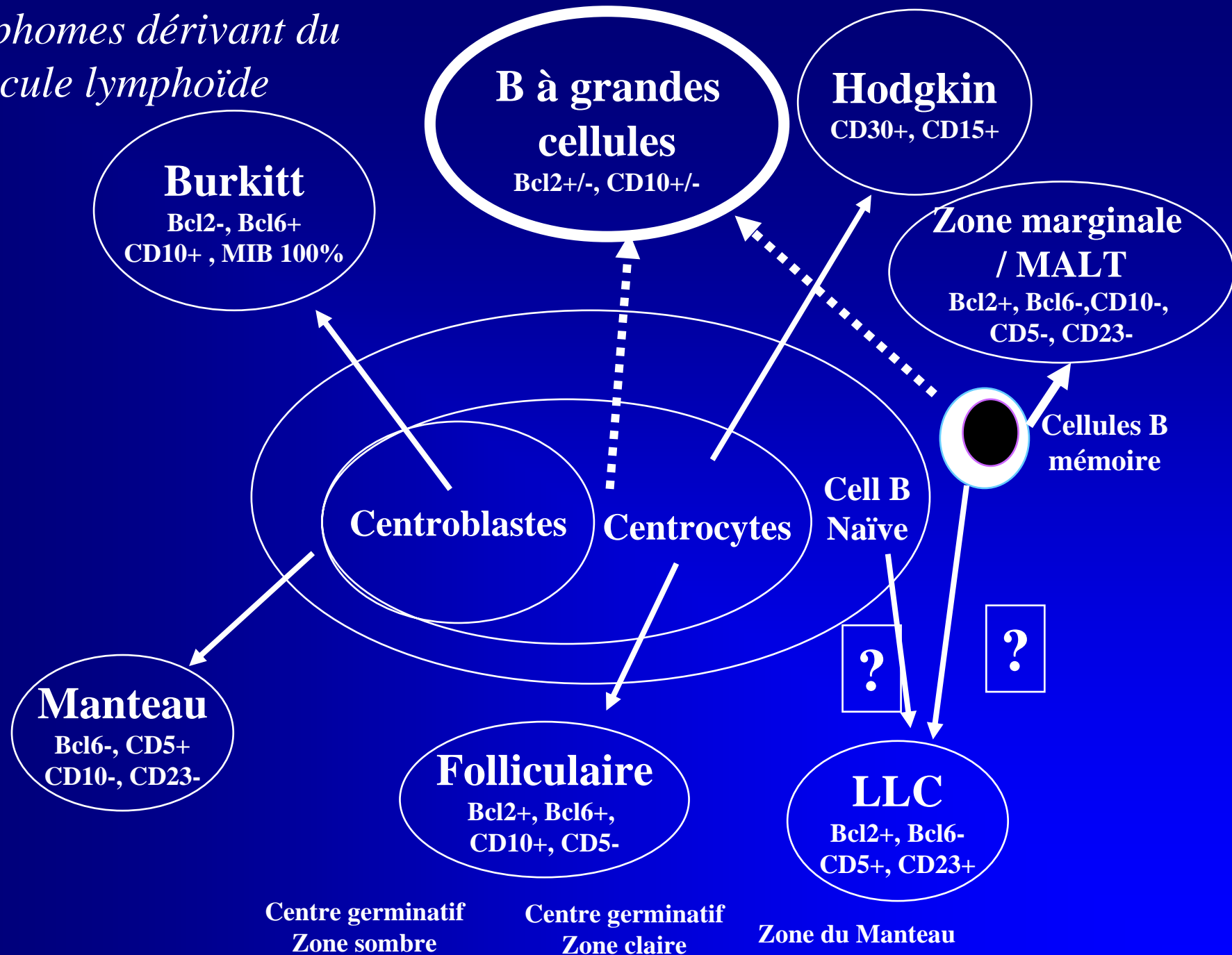
## Phénotype B

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

# Classification des Lymphomes B (OMS, 2001)

- **Précurseurs B**
  - Leucémie aiguë / Lymphome lymphoblastique B
- **Cellules B matures**
  - Leucémie lymphoïde chronique B / lymphome à petits lymphocytes
  - Lymphome des **zones marginales** (MALT, rate, ganglionnaire)
  - Lymphome du **manteau**
  - Lymphome **folliculaire**
  - Lymphome **diffus à grandes cellules B**
  - Lymphome de **Burkitt**
  - Plasmocytome et myélome

*Lymphomes dérivant du  
Follicule lymphoïde*



# Lymphome de la zone marginale de l'estomac (MALT)

- Définition histologique (ancien «pseudo-lymphome»)
- Age moyen : 55 ans. 1,5 H / 1 F
- Symptômes : douleurs épigastriques + dyspepsie
- Longue durée des symptômes avant le diagnostic :
  - 1 à 3 ans
- Amélioration clinique et endoscopique après traitement anti-*HP*

# Lymphome gastrique de la zone marginale

## 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 → gastrique chronique avec hyperplasie folliculaire

Lymphome

Carcinome

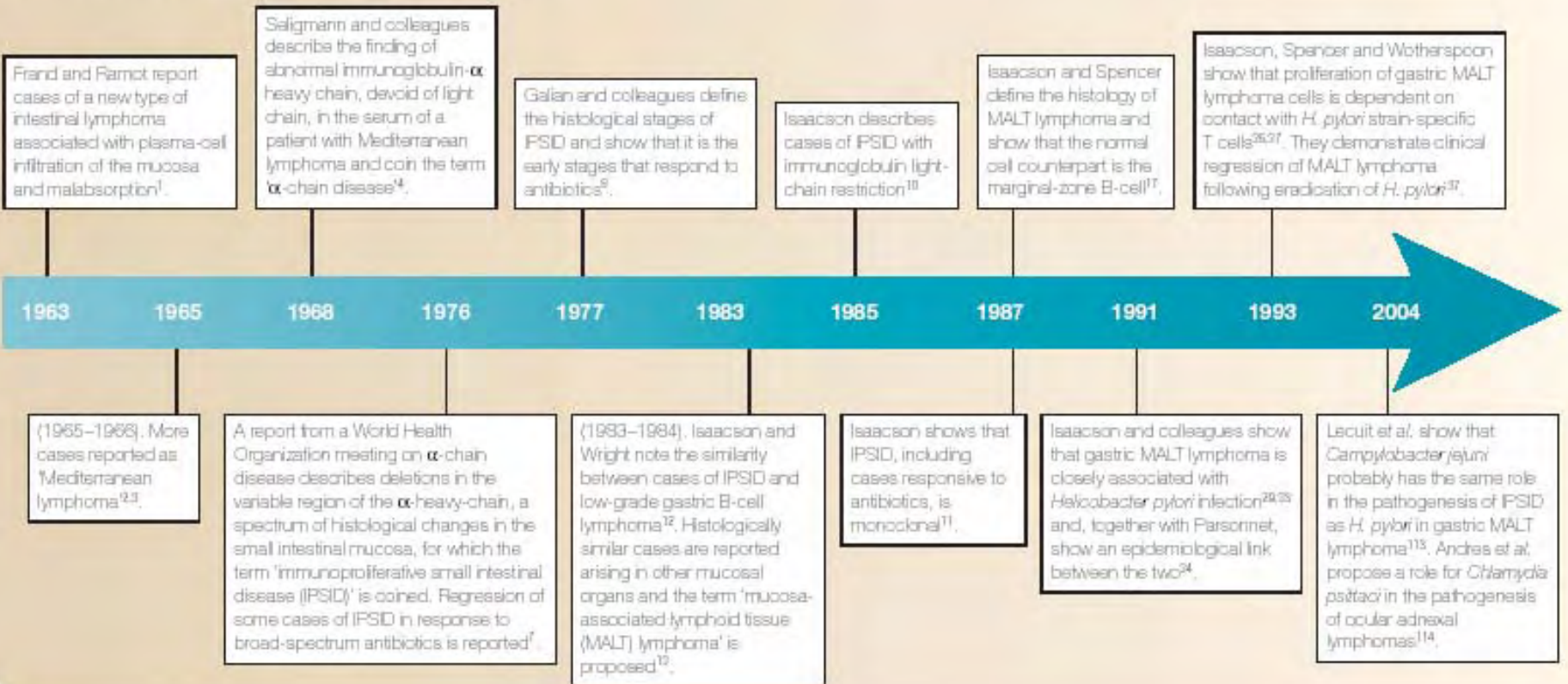
# MALT lymphoma: from morphology to molecules

---

*Peter G. Isaacson and Ming-Qing Du*



## Timeline 1 | The MALT-lymphoma concept



P. Isaacson, Nature 2004

and colleagues  
the finding of  
immunoglobulin- $\alpha$   
, devoid of light  
serum of a  
Mediterranean  
and coin the term  
'leukemia' <sup>4</sup>.

Galian and colleagues define  
the histological stages of  
IPSID and show that it is the  
early stages that respond to  
antibiotics <sup>8</sup>.

Isaacson describes  
cases of IPSID with  
immunoglobulin light-  
chain restriction <sup>10</sup>

Isaacson and Spencer  
define the histology of  
MALT lymphoma and  
show that the normal  
cell counterpart is the  
marginal-zone B-cell <sup>17</sup>.

Is  
s  
m  
c  
T  
r  
f

**1976**      **1977**      **1983**      **1985**      **1987**      **1991**

World Health  
meeting on  $\alpha$ -chain  
deletions in the  
of the  $\alpha$ -heavy-chain, a  
histological changes in the  
mucosa, for which the  
proliferative small intestinal  
is coined. Regression of  
IPSID in response to

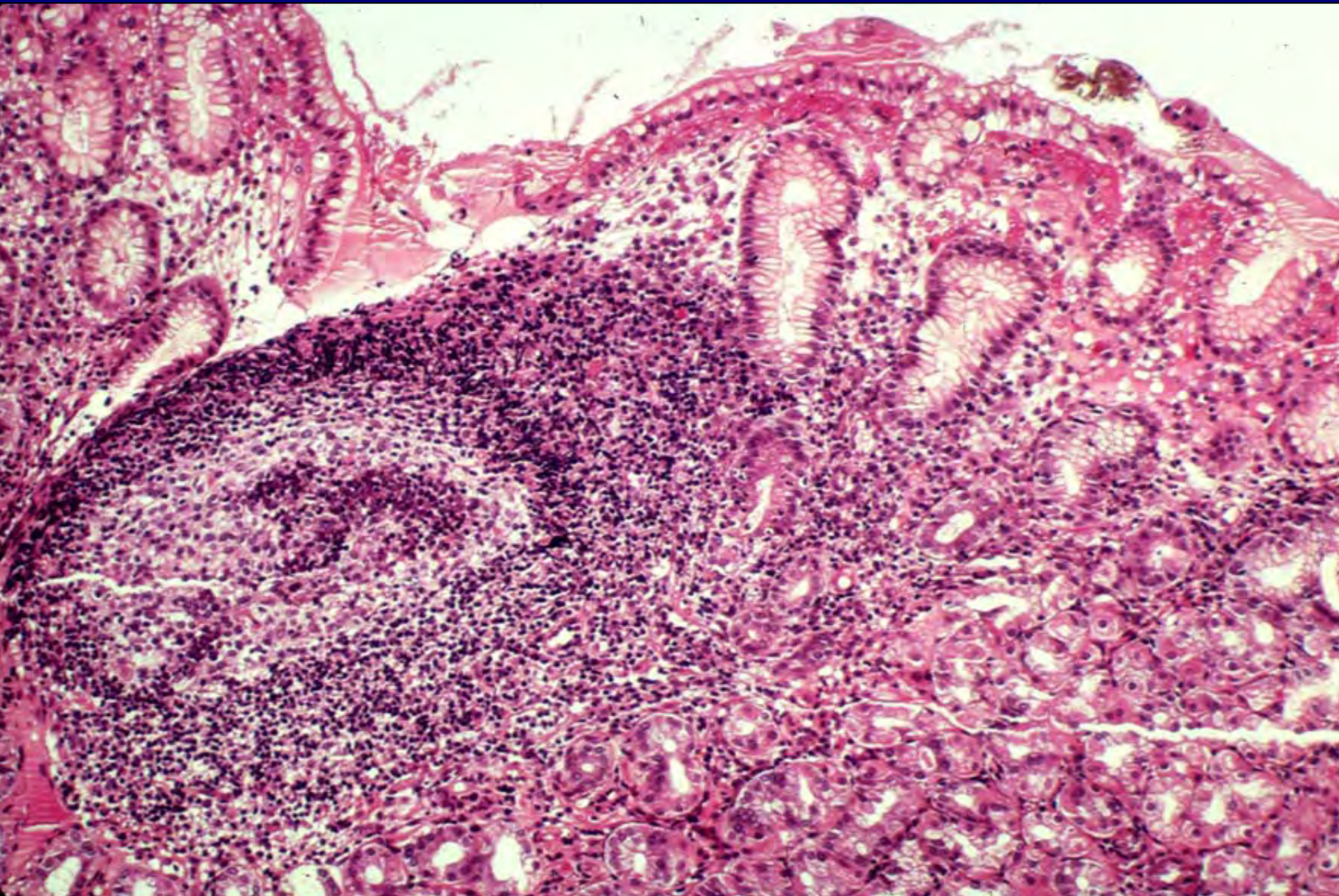
(1983–1984). Isaacson and  
Wright note the similarity  
between cases of IPSID and  
low-grade gastric B-cell  
lymphoma <sup>12</sup>. Histologically  
similar cases are reported  
arising in other mucosal  
organs and the term 'mucosa-  
associated lymphoid tissue

Isaacson shows that  
IPSID, including  
cases responsive to  
antibiotics, is  
monoclonal <sup>11</sup>.

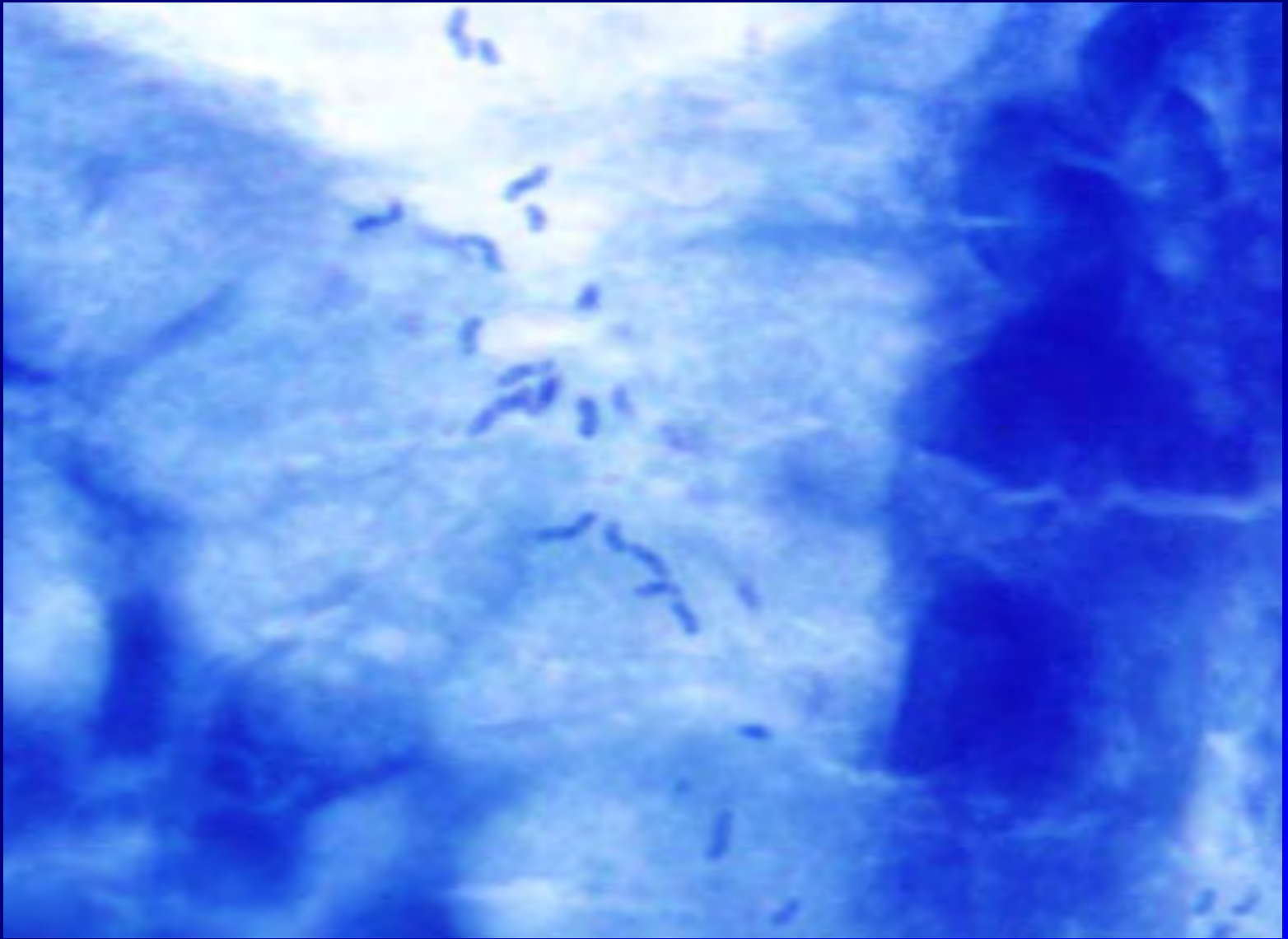
Isaacson and colleagues  
show that gastric MALT lymphoma  
is closely associated with  
*Helicobacter pylori* infection  
and, together with Parsonnet  
show an epidemiological link  
between the two <sup>34</sup>.

# 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)



Gastrite chronique



*Helicobacter Pylori*

# ORIGINE

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