



# Les lymphoproliférations T intestinales primitives

*De la lymphomagénèse à la mise au point d'outils médicaux*

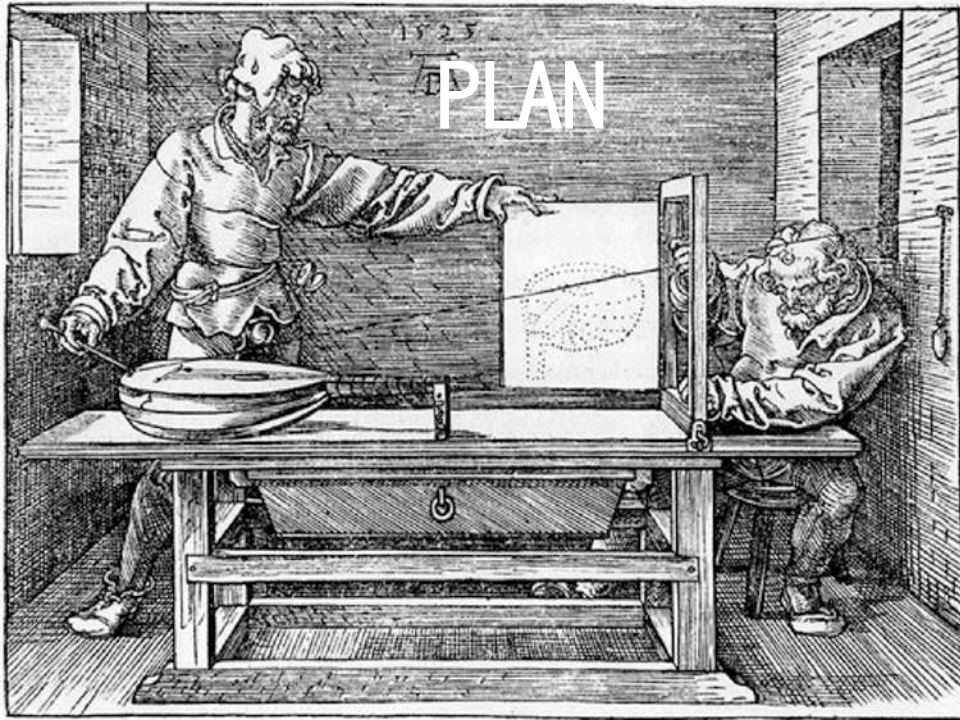


**Morgane CHEMINANT, [morgane.cheminant@aphp.fr](mailto:morgane.cheminant@aphp.fr)**

Service d'Hématologie Adulte, Pr Olivier HERMINE

Hôpital Universitaire Necker – Enfants Malades

INSERM - U1163



## I. Généralités sur les lymphomes T périphériques

## II. Lymphoproliférations T intestinales primitives

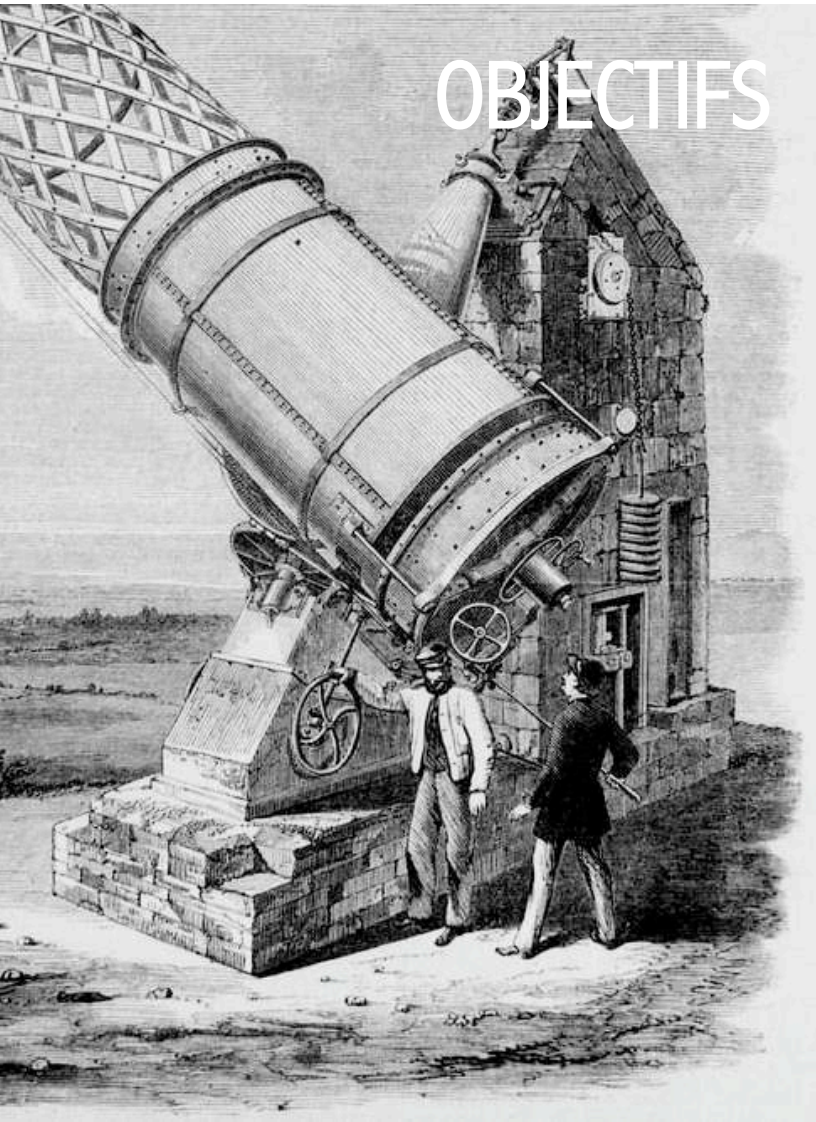
- a. Classification et description
- b. Immunité digestive
- c. Physiopathologies et origines cellulaires présumées des lymphoproliférations T intestinales associées à la maladie coeliaque

## III. Exemples d'applications

- a. Outils diagnostiques
- b. Illustration par un cas clinique
- c. Traitements ciblés



# OBJECTIFS



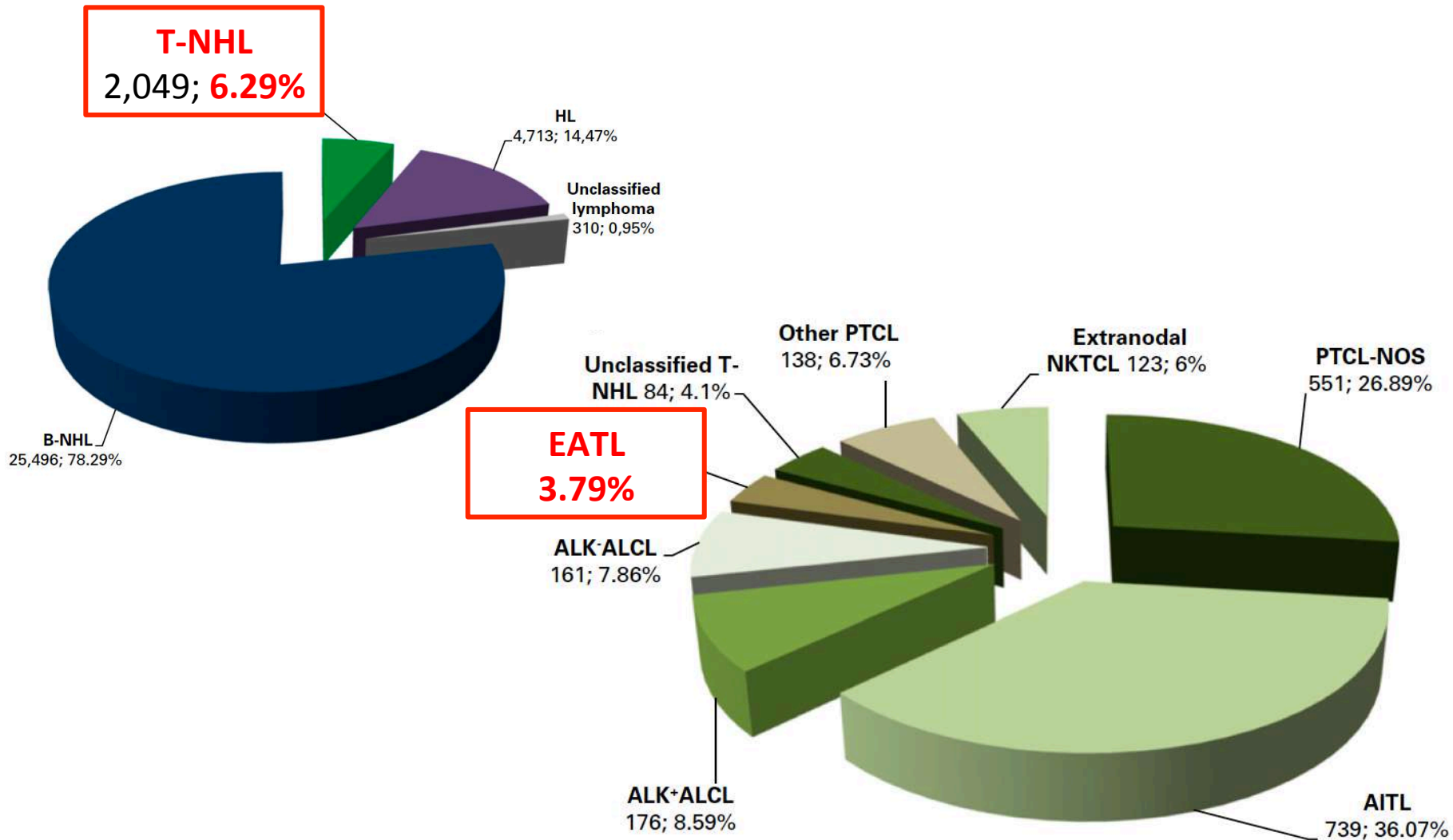
Pathologies complexes de diagnostic difficile, et peu étudiées

Modèle de lymphomagenèse dépendant d'une stimulation antigénique chronique

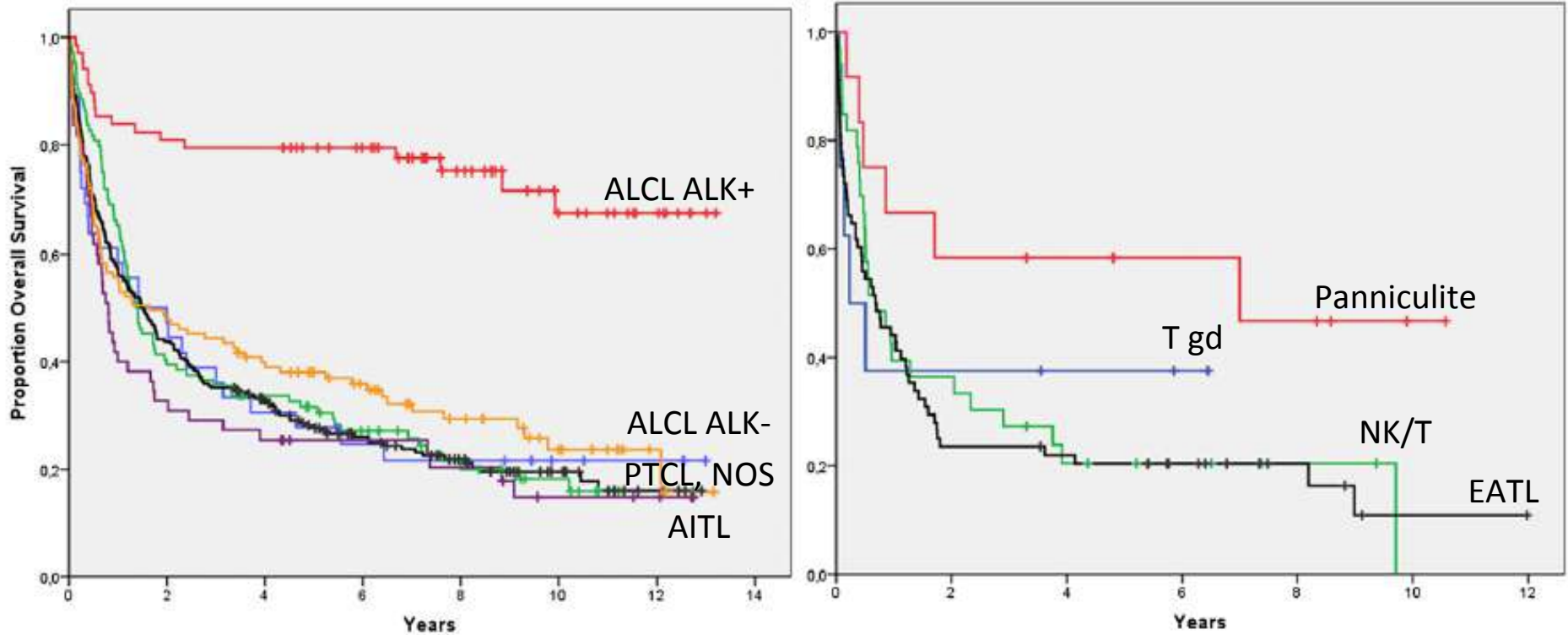
De la pathologie dysimmunitaire à la lymphoprolifération

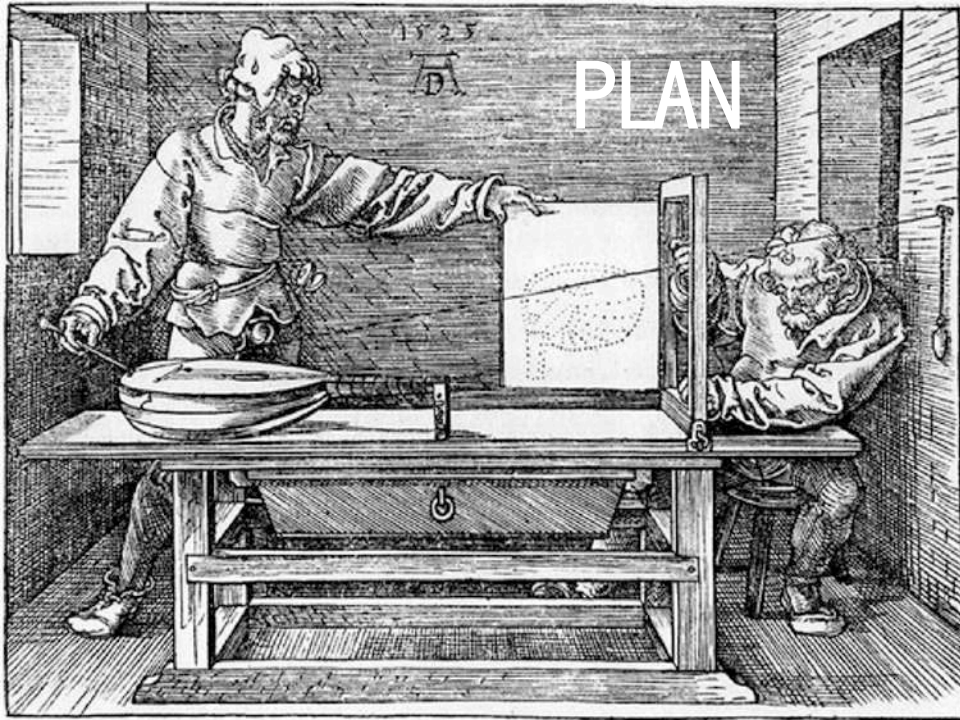
Compréhension de la physiopathologie et développement d'outils médicaux

# Lymphomes T périphériques, épidémiologie



# Lymphomes T périphériques, pronostic





## I. Généralités sur les lymphomes T périphériques

## II. Lymphoproliférations T intestinales primitives

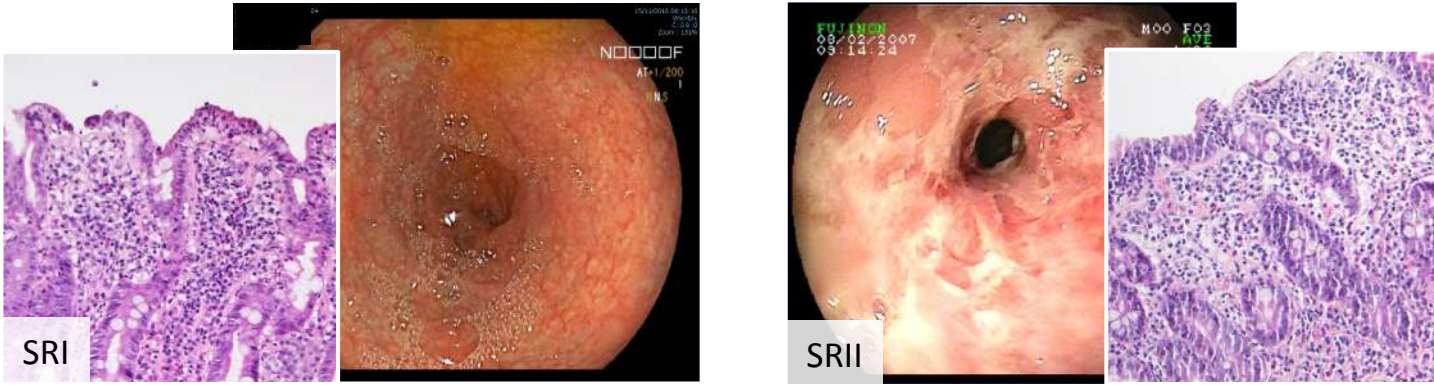
- a. Classification et description
- b. Immunité digestive
- c. Physiopathologies et origines cellulaires présumées des lymphoproliférations T intestinales associées à la maladie coeliaque

## III. Exemples d'applications

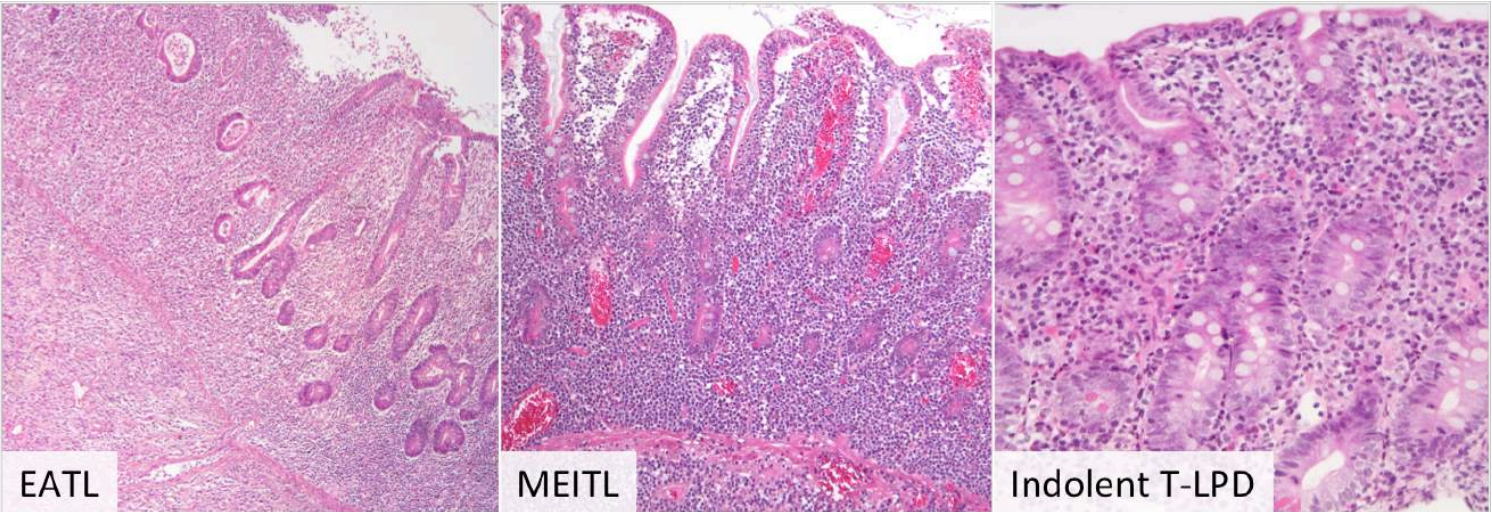


# Classification des lymphoproliférations T intestinales primitives

## Complications de la maladie coeliaque : les sprues réfractaires



## Lymphomes T intestinaux primitifs principaux



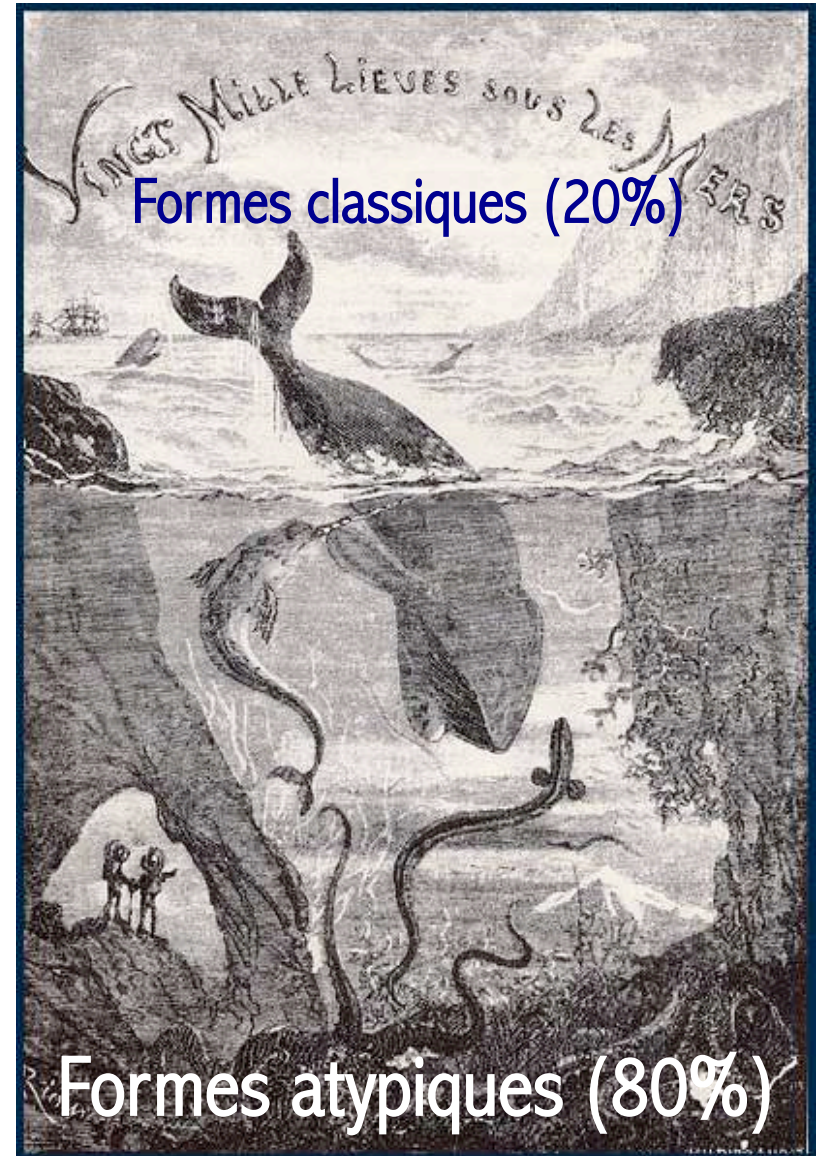


# La Maladie coeliaque

Pathologie fréquente (0.5 – 1% de la population d'Europe)

Pathologie dysimmunitaire avec composante auto-immune, liée à une intolérance au gluten. **Ce n'est PAS une allergie au blé !  
Ce n'est PAS une hypersensibilité au gluten...**

Diagnostic = IgA spécifiques (80%) anti-transglutaminase (IgA anti-endomysium, etc) + HLA DQ2 (90%)/8 (5%) + histologie évocatrice





# Maladie coeliaque : de la description clinique ...

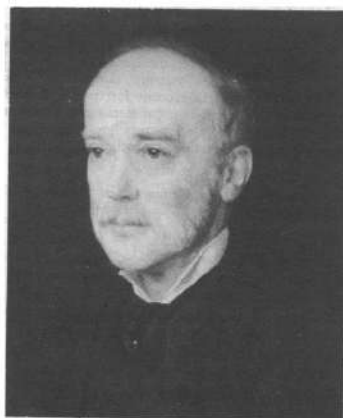
Introduction des céréales dans l'alimentation



Aratée de Cappadoce, Description des symptômes de la maladie « coeliaque » d'origine intestinale)



Samuel Jones Gee (pédiatre anglais) Première description moderne de la maladie. Atrophie des glandes intestinales à l'autopsie.



Samuel Jones Gee, 1839-1911. (Reproduced by permission of the Royal College of Physicians of London.)

British Med J 1974

Willem-Karel Dicke (pédiatre hollandais) Associe les symptômes à la consommation de pain et de produits céréaliers

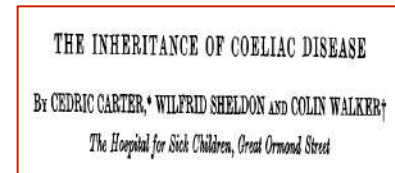


Figure 1: Photograph of Dicke in his time as Director of the Wilhelmina Children's Hospital, Utrecht.

Gut 1993

Margot Shiner Atrophie Villositaire

Prédisposition familiale



Ann Human Genet 1959

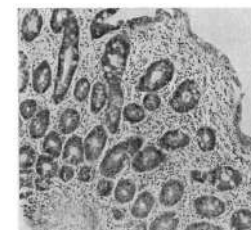


FIG. 34

Lancet Gastroenterology 1957  
Gut 1960

10.000 av. JC

100-200

1888

1950

1957-59



# ... à l'histologie, la prédisposition génétique, l'autoimmunité

Anne Ferguson  
Augmentation des LIE

N=6-40 LIE/100CE

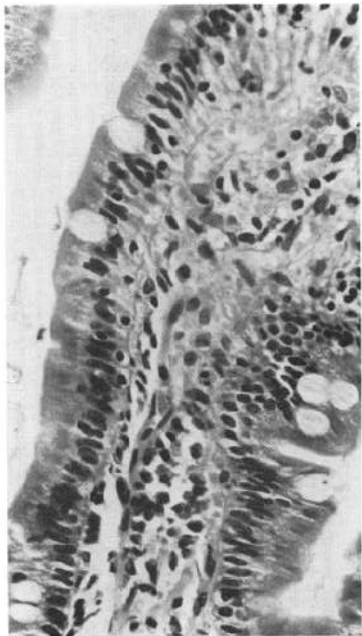


Fig. 1. Human jejunal villous epithelium: the nuclei of lymphocytes can readily be distinguished from those of epithelial cells. Haematoxylin and eosin.  $\times 780$ .

Gut 1971

EVIDENCE FOR A PRIMARY ASSOCIATION OF CELIAC DISEASE TO A PARTICULAR HLA-DQ  $\alpha/\beta$  HETERODIMER

By LUDVIG M. SOLLID,\* GUNNAR MARKUSSEN,\* JOHAN EK,\$†  
HALLVARD GJERDE,\* FRODE VARTDAL,\* AND ERIK THORSBY\*

J Exp Med 1989

**Gliadin-specific, HLA-DQ( $\alpha 1^*0501, \beta 1^*0201$ ) Restricted T Cells Isolated from the Small Intestinal Mucosa of Celiac Disease Patients**

By Knut E. A. Lundin,\* Helge Scott,† Torbjørn Hansen,\*  
Gunnar Paulsen,\* Trond S. Halstensen,† Olav Fausa,\$  
Erik Thorsby,\* and Ludvig M. Sollid\*

J Exp Med 1993

Volta, U., Molinaro, N., Fusconi, M., Cassani, F. & Bianchi, F.B. IgA antiendomysial antibody test: A step forward in celiac disease screening. *Dig. Dis. Sci.* 36, 752-756 (1991).

Identification of tissue transglutaminase as the autoantigen of celiac disease

Nature Med  
1997

WALBURGA DIETERICH<sup>1</sup>, TOBIAS EHNS<sup>1</sup>, MICHAEL BAUER<sup>1</sup>, PETER DONNER, UMBERTO VOLTA,  
ERNST OTTO RIECKEN<sup>1</sup> & DETLEF SCHUPPAN<sup>1</sup>

Prédisposition  
génétique

Autoimmunité

1971

1989

1991-97

Coeliac disease in the year 2000: exploring the iceberg

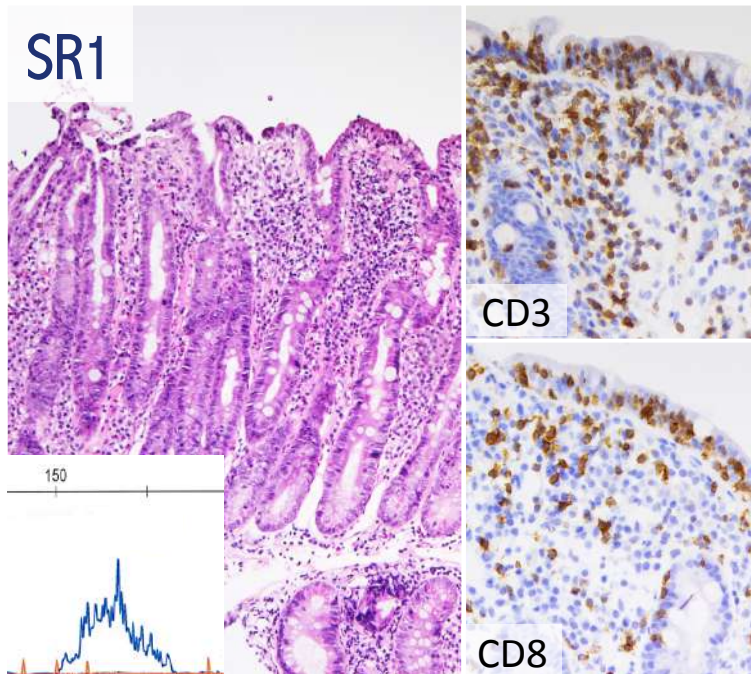
Nature Med  
1994

C Catassi, I-M Rättsch, E Fabiani, M Rossini, F Bordicchia, F Candela, G V Coppa, P L Giorgi

# La maladie coeliaque et ses complications lymphoprolifératives

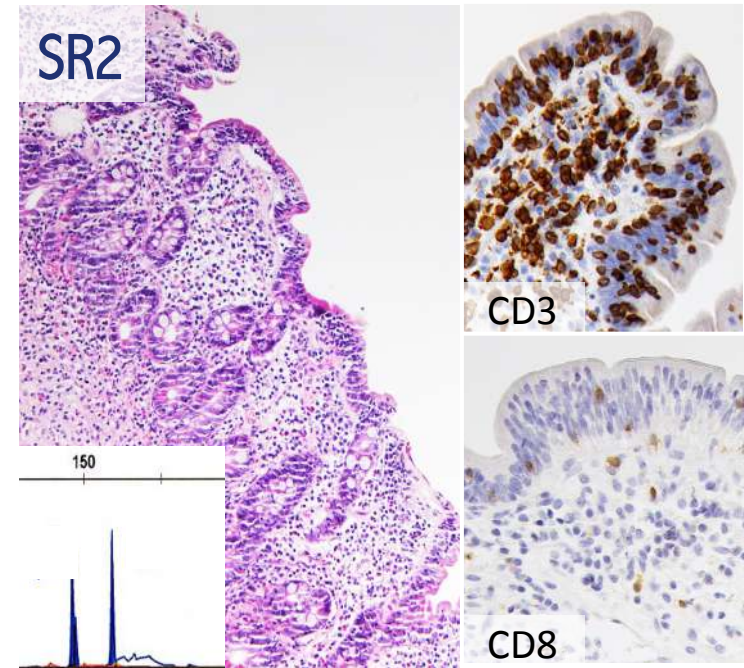
La maladie cœliaque peut se compliquer de résistance au régime sans gluten, c'est la sprue réfractaire (SR) = **atrophie villositaire persistante sous RSG strictement suivi > 12 mois**

OMS 2016 : SR2 = « early phase » d'un EATL



**CD3+ CD8 POSITIF**

Réarrangement **POLYCLONAL** TCRg

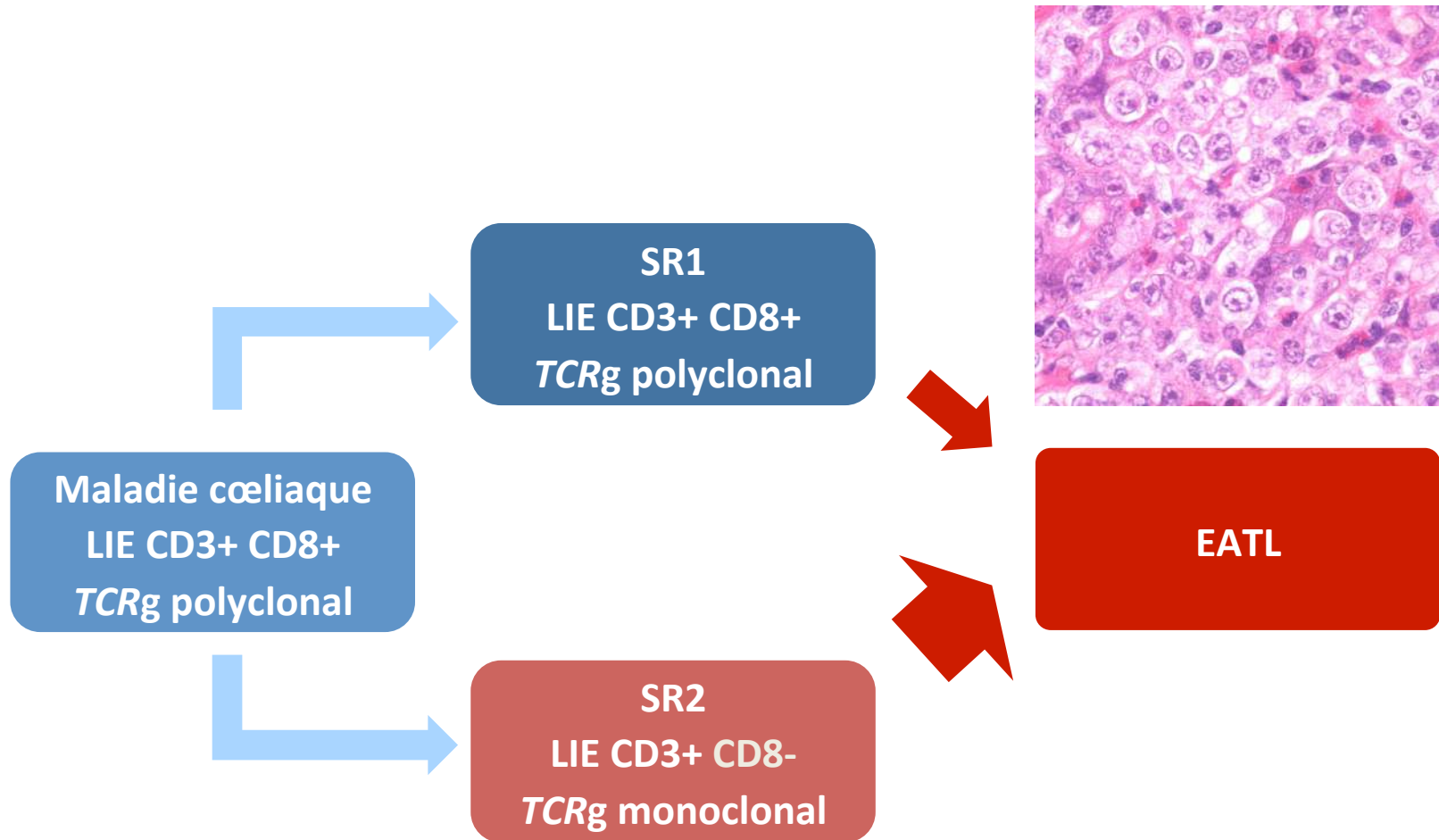


**CD3+ CD8 NEGATIF >50% LIE**

Réarrangement **MONOCLONAL** TCRg



# Risque évolutif



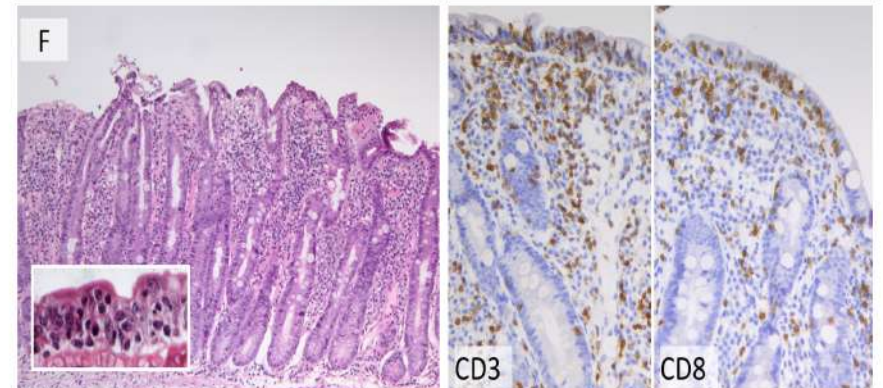
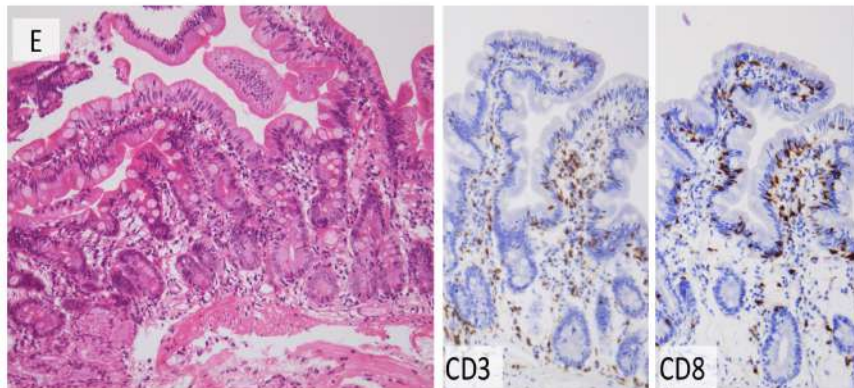
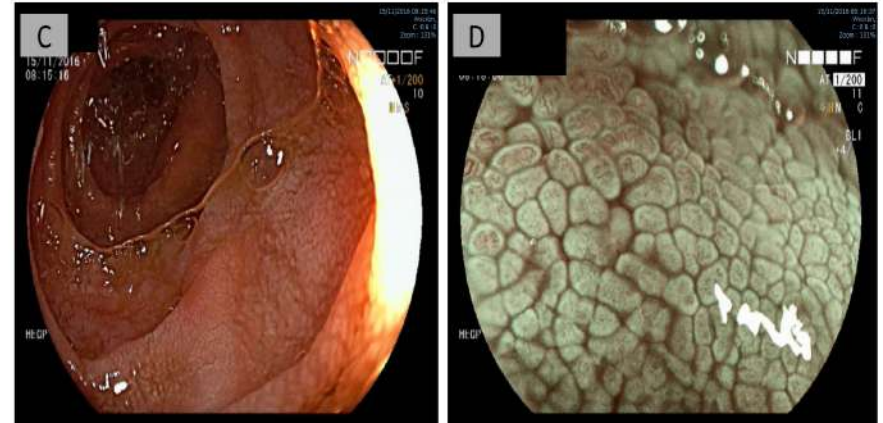
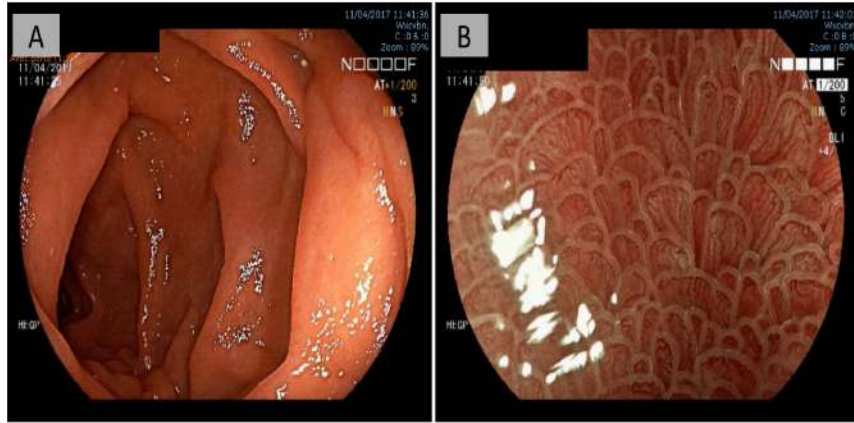
# Présentation clinique > diagnostic difficile

## SR2

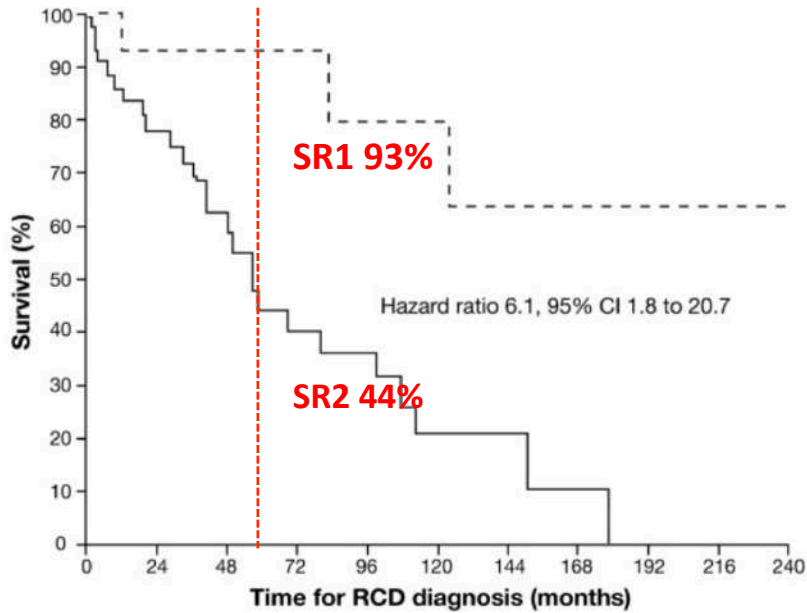
- Douleurs abdominales
- Amaigrissement
- Diarrhées
- Dénutrition

## EATL

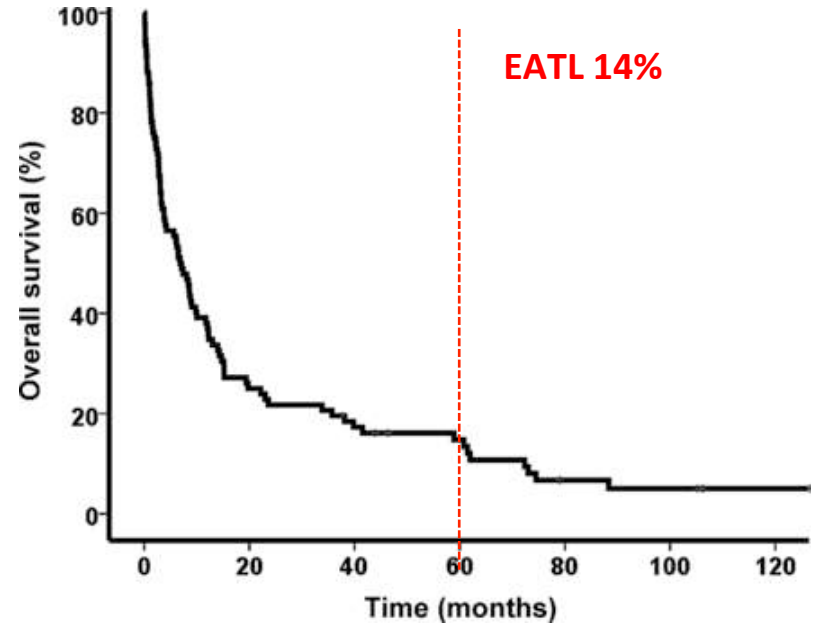
- Douleurs abdominales 60-100%
- Amaigrissement, Diarrhées 50%
- Fièvre < 30%
- >>> Perforation 50%; Occlusion intest; Hémorragies



# Pronostic



RCD I	14	14	13	10	6	5	3	3	3	3	2
RCD II	43	28	17	11	9	4	2	1	0	0	0





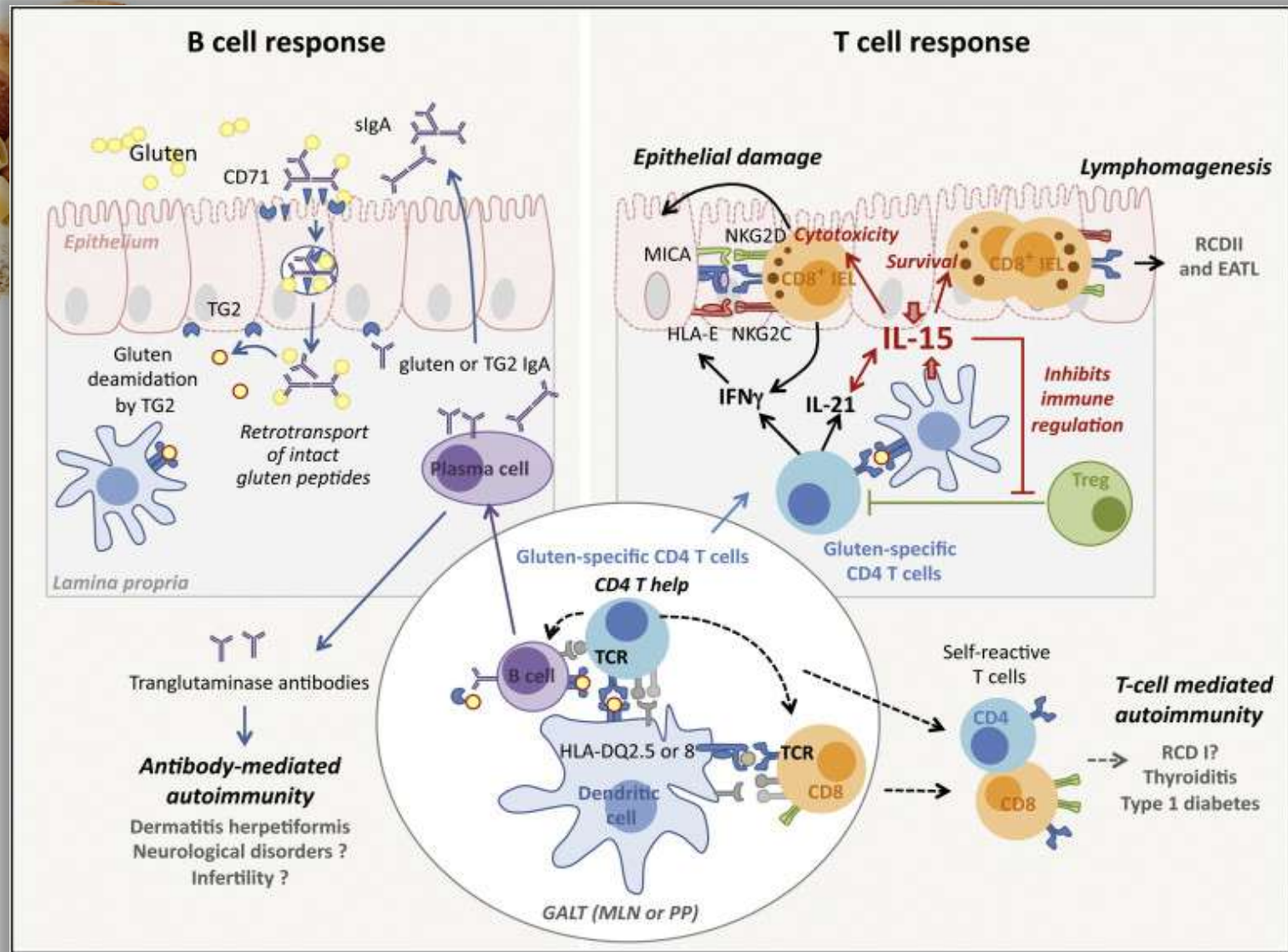
# Physiopathologie de la maladie coeliaque



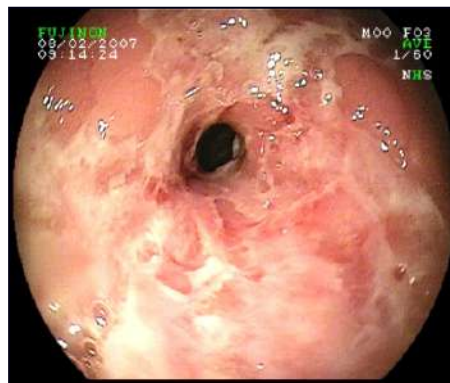
Environnement  
(Gluten)

+

Génétique  
(HLA-DQ2/DQ8)

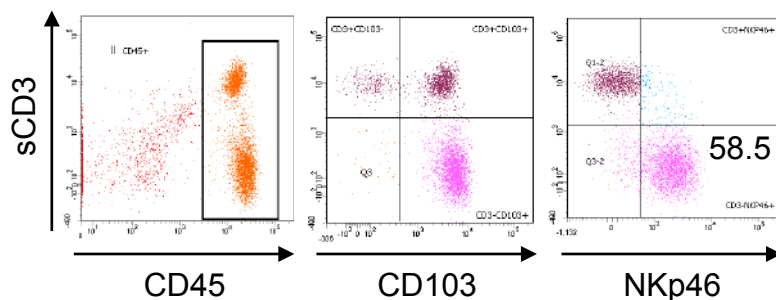
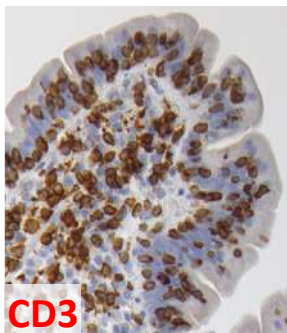


# Physiopathologie et origine cellulaire de la SR2 ?



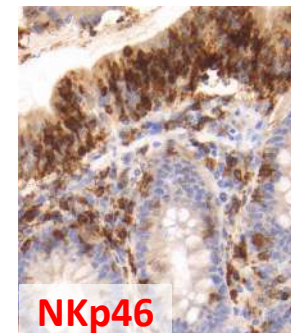
## Marqueurs T

iCD3  
TCR clonal

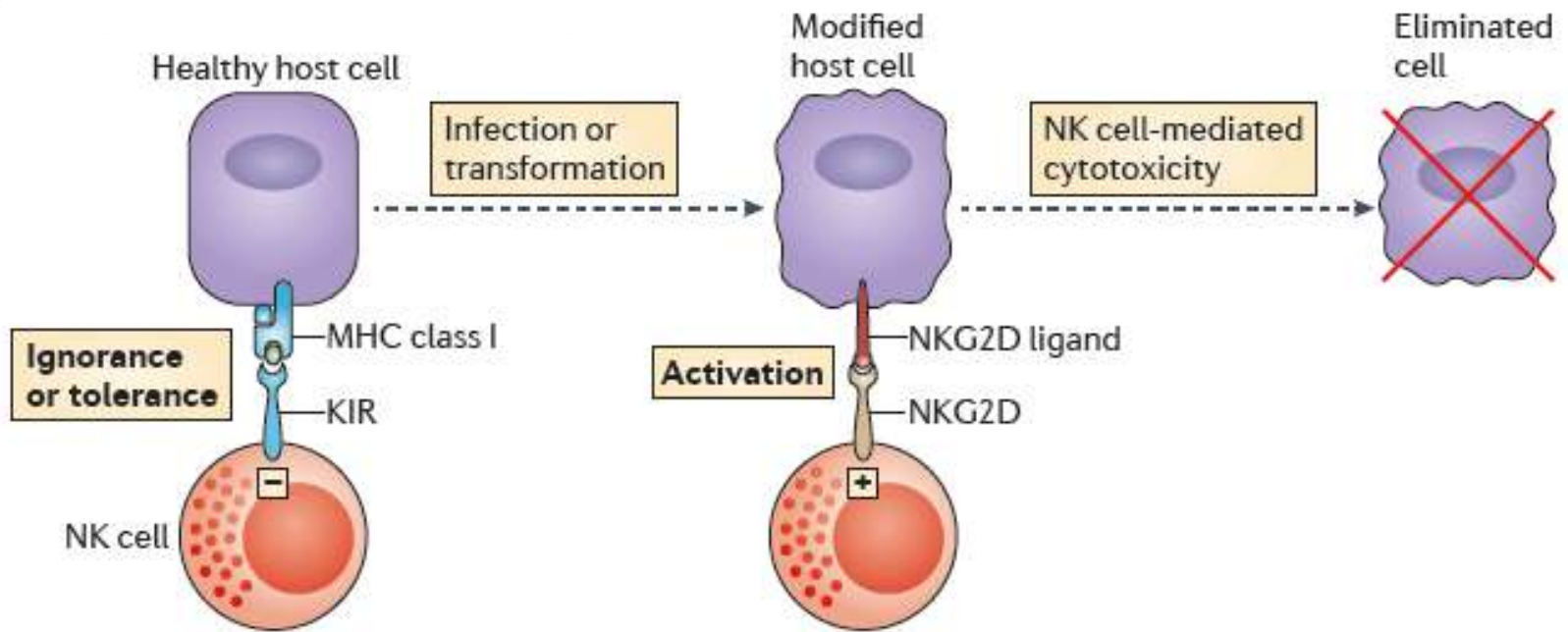


## Marqueurs NK

Expression de NKR  
Cytotoxicité "NK-like"  
Sensibilité à l'IL-15

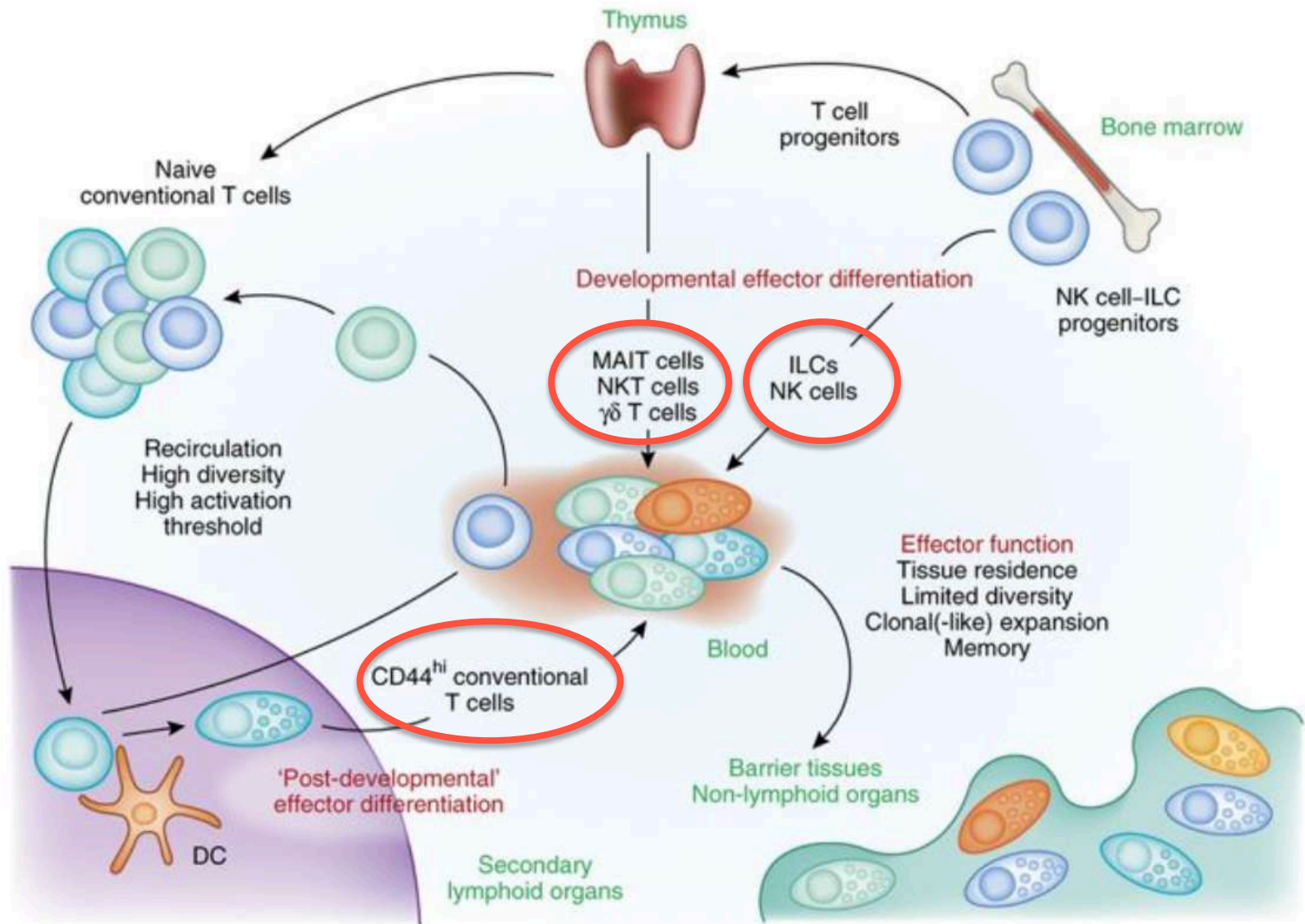


# Récepteurs NK : KIR and NCRs





# Récepteurs NK et lymphocytes



# Récepteurs NK et cellules lymphoïdes innées (ILCs)

Développement à partir d'un CLP, de morphologie lymphoïde  
Pas de réarrangement TCR/BCR RAG-dépendant  
Pas de sélection clonale, expansion liées à la stimulation

## ILC1s

Cellules NK  
(*GZB+perforin+DR+*)  
production de IFN $\gamma$  & TNF $\alpha$

### Cellule soi modifié

(*bact intra-cell, virus & tumeur*)

**Maladies AI**

## ILC2s

ROR $\alpha$  & GATA3  
production de IL4-5-9-13 (*type Th2*)

### Infection Helminthe

Mastocytes, éosinophiles  
Recrutement LT

**Allergies/asthme**

## ILC3s

***NKp46+***

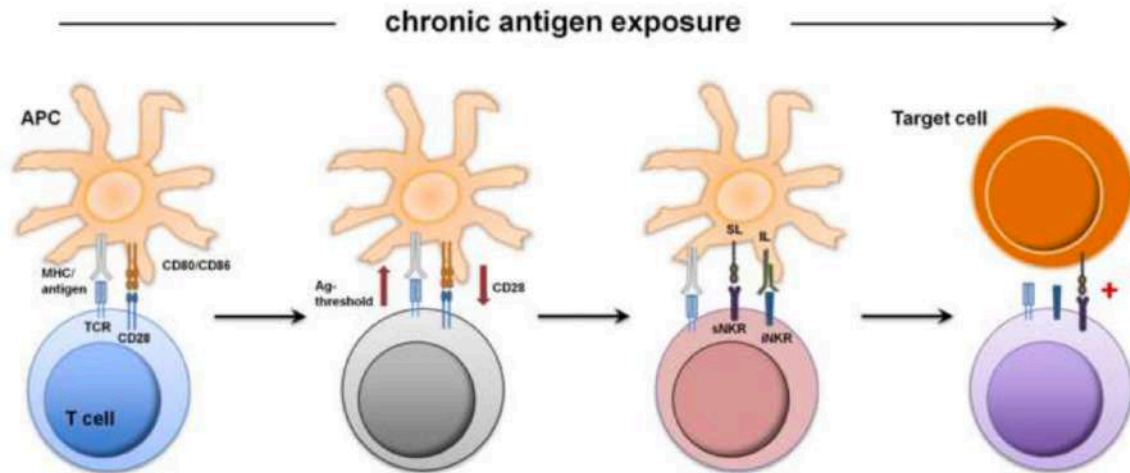
ROR $\gamma$ t, Notch & T-bet  
IL-17A, IL-22 production  
No cytotoxic

### Tractus intestinal

Tolérance  
Bactéries extra-cellulaires

**MICI, psoriasis**

# LT conventionnels et acquisition de récepteurs NK



IL-15

Notch signaling induces cytoplasmic CD3 $\epsilon$  expression in human differentiating NK cells

Magda De Smedt,<sup>1</sup> Tom Taghon,<sup>1</sup> Inge Van de Walle,<sup>1</sup> Greet De Smet,<sup>1</sup> Georges Leclercq,<sup>1</sup> and Jean Plum<sup>1</sup>

Published in final edited form as:

*Science*. 2010 July 2; 329(5987): 85–89. doi:10.1126/science.1188063.

**Reprogramming of T Cells to Natural Killer–Like Cells upon *Bcl11b* Deletion**



# Immunité digestive : quelques chiffres ...

5m de long

32m<sup>2</sup> de surface épithéliale

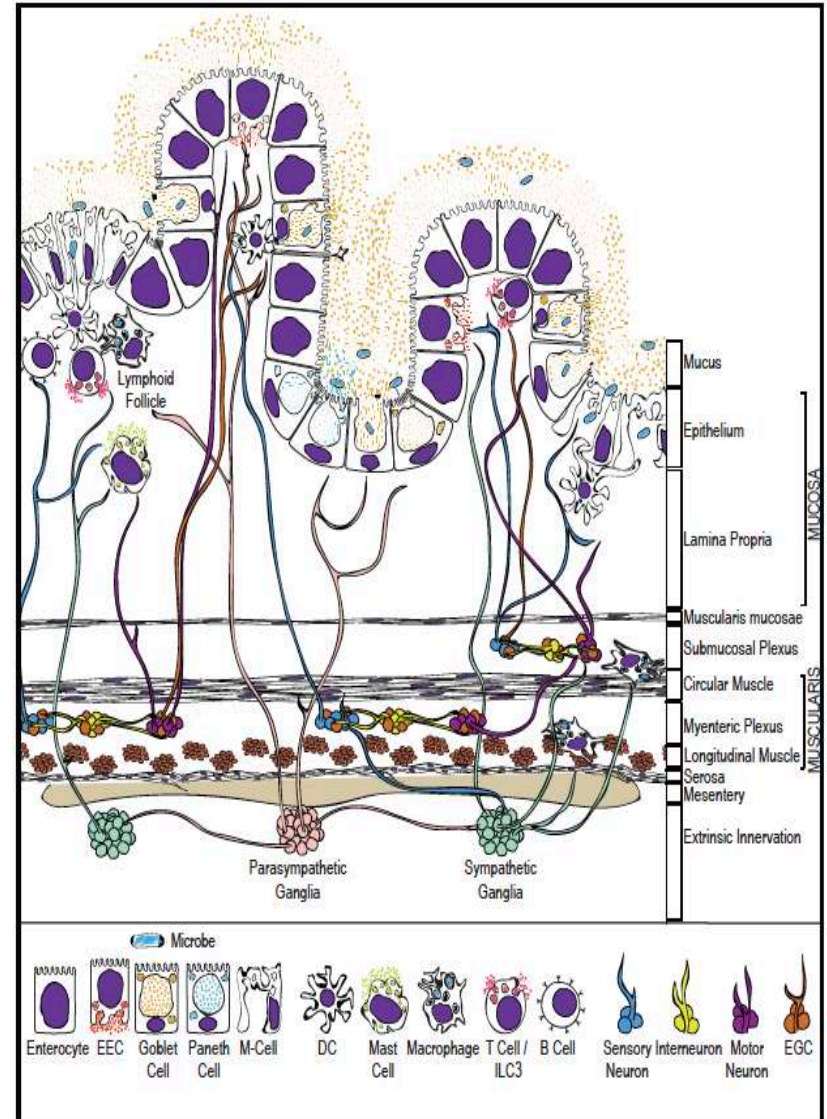
**70 à 80% des cellules immunitaires de l'organisme**

Plus de 100 M de neurones

Plus de 40 T de cellules dans le microbiome et près de 15 000 espèces

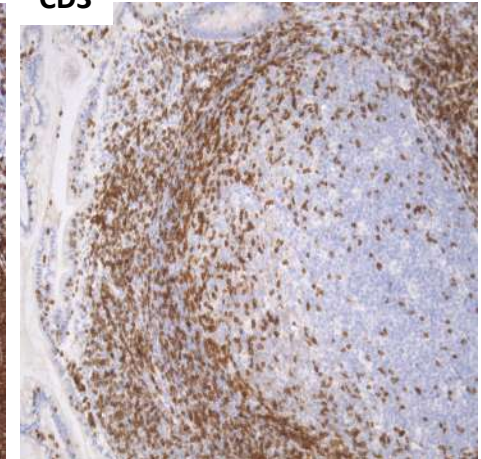
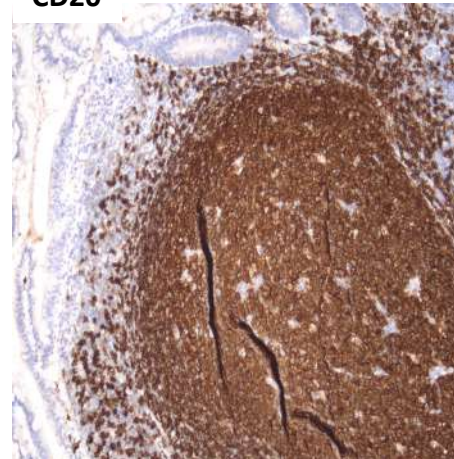
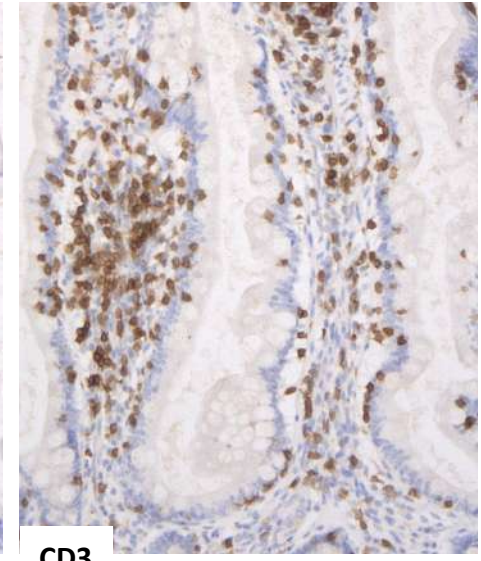
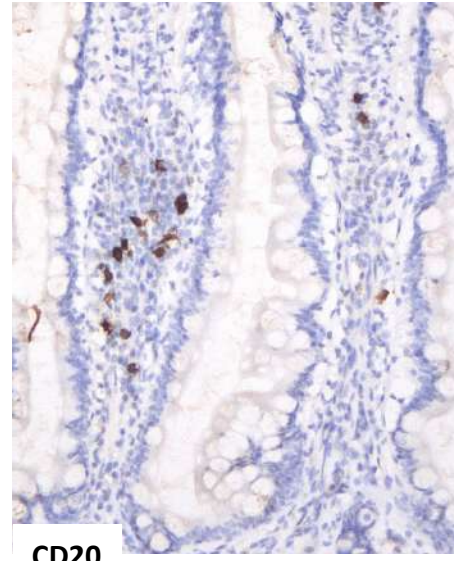
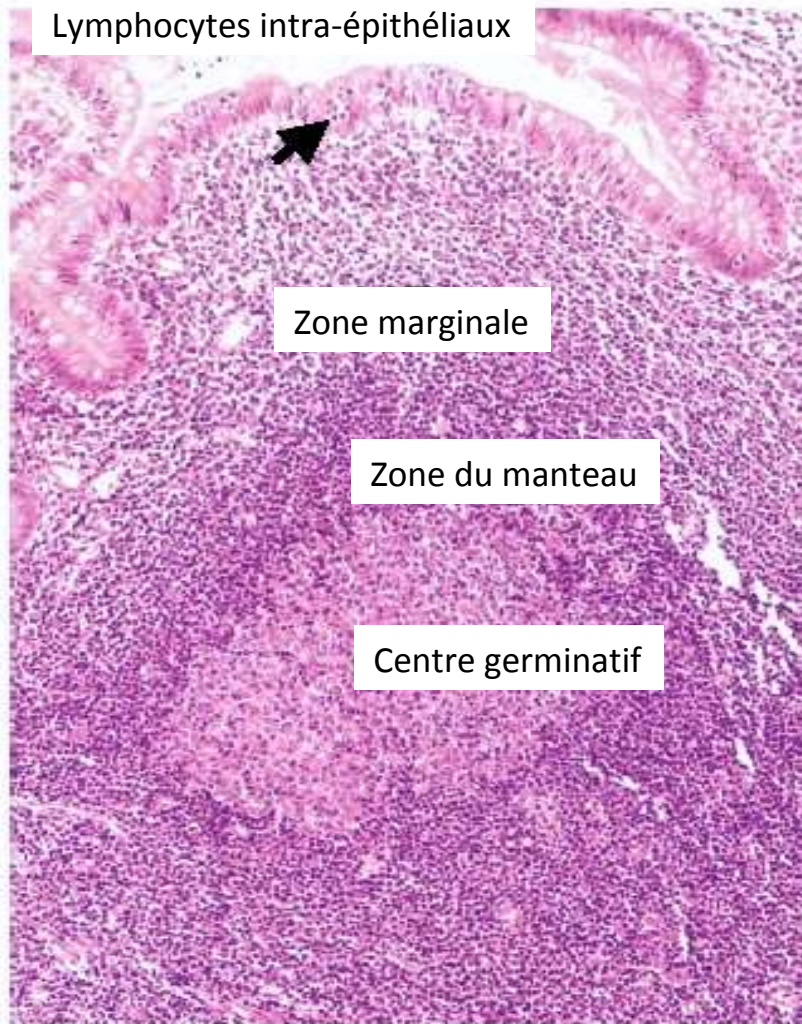
...

→ « GI ecosystem »

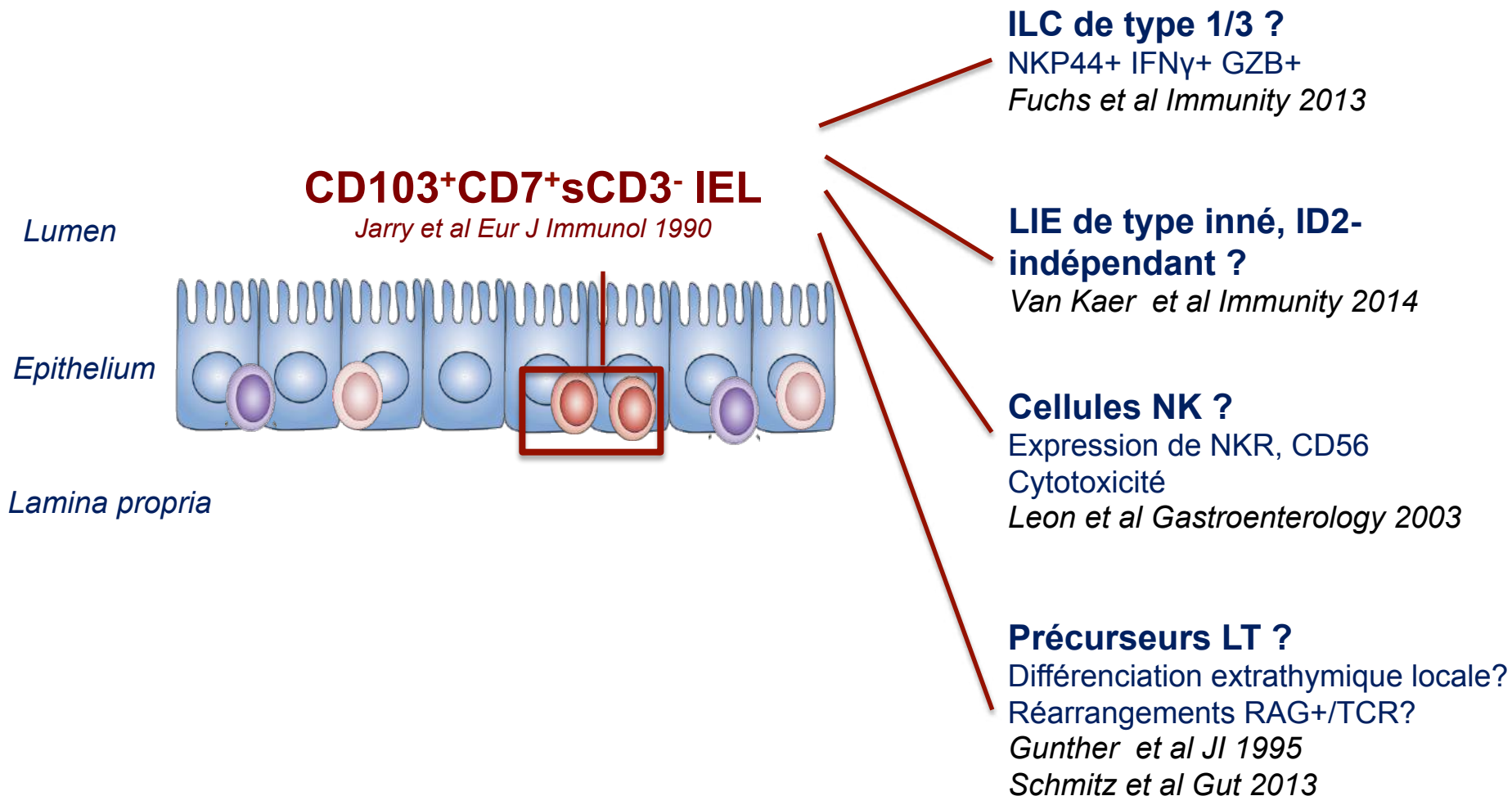




# ... tissus lymphoïde associé aux muqueuses ...



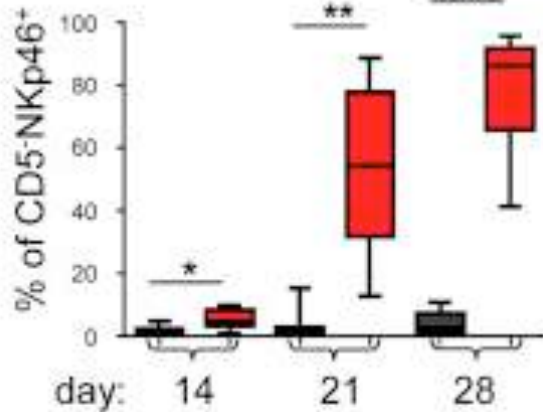
# ... des lymphocytes de type inné, d'origine débattue



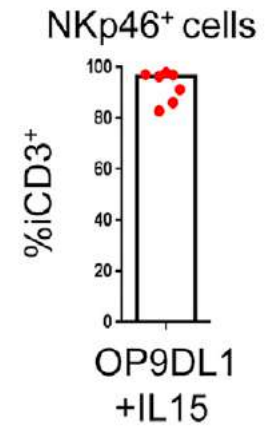
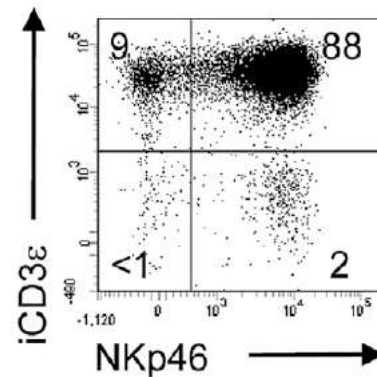
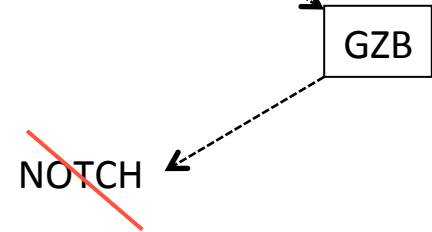


# Ces lymphocytes de type inné sont dépendants de l'IL-15, NOTCH et granzyme B pour leur différenciation

**with IL-15**  
**w/o IL-15**

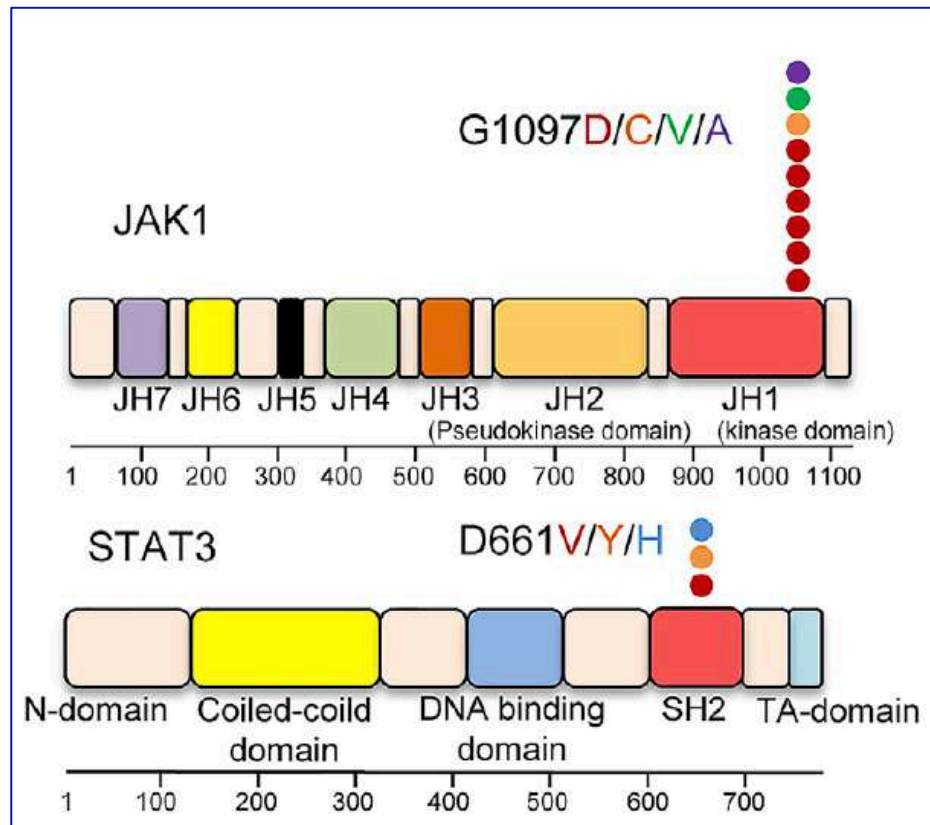
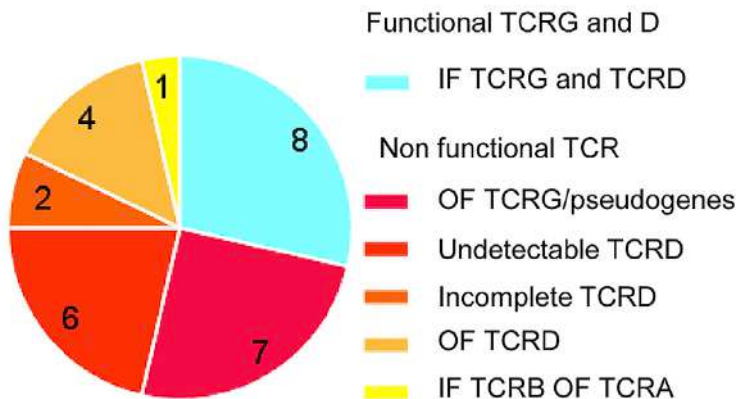
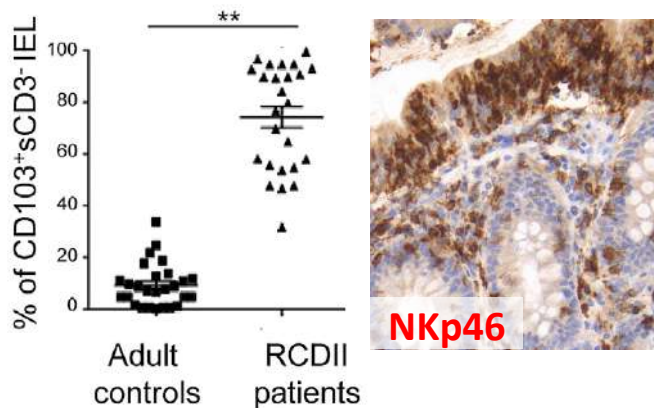


*In vitro*  
Différenciation des CD34 en  
présence d'**IL-15**  
sur milieu OP9 (**NOTCH-L**)

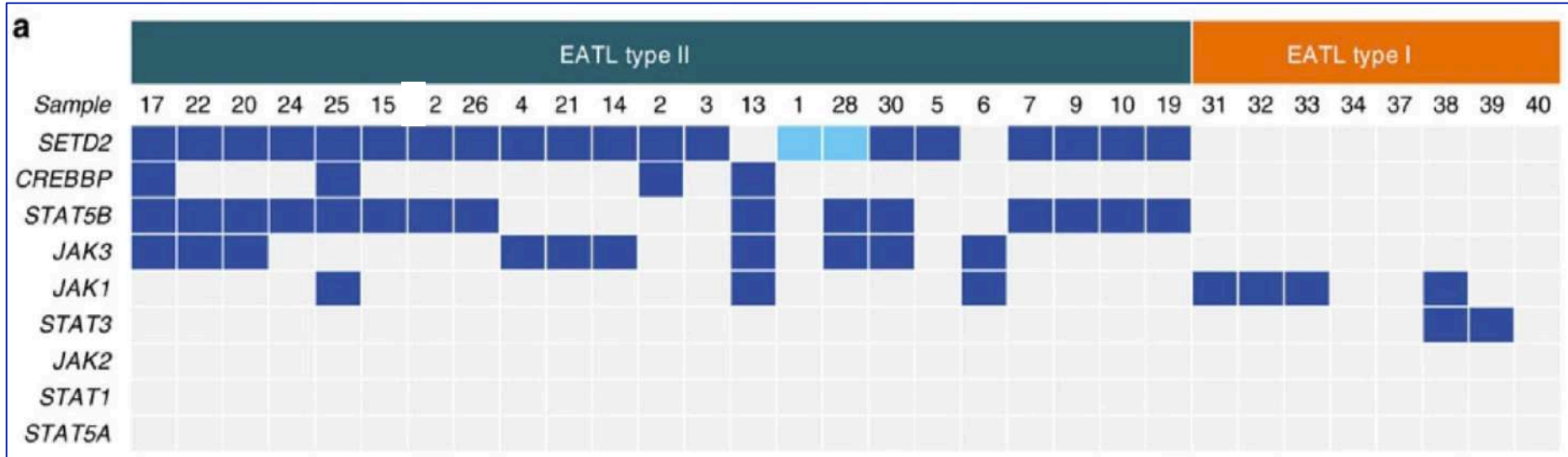


**iCD3+NKp46+ TCR polyclonaux**

# Les cellules de la SR2 dérivent de ces lymphocytes de type inné



# La cellule d'origine de l'EATL est la même que celle de la SR2



Moffitt et al. JEM 2017, Roberti et al. Nat Comm 2016

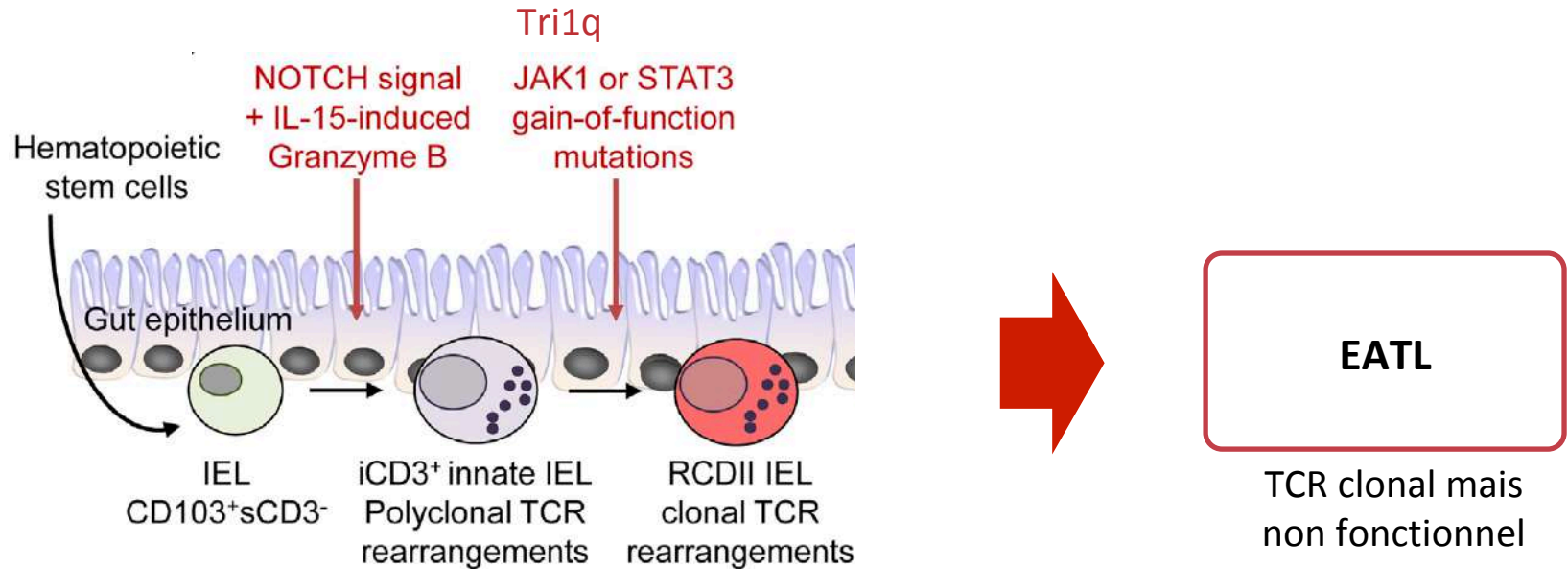
## Réarrangement des gènes du TCR

- même clone que la SR2 sous-jacente
- n=13 EATL

	TCR $\gamma$	TCR $\delta$	TCR $\beta$
<b>Negative</b>	0	4	3
<b>Incomplete (D-J)</b>	0	5	6
<b>Complete (V-D-J)</b>	13	4	3
<b>Oligoclonal</b>	0	0	1



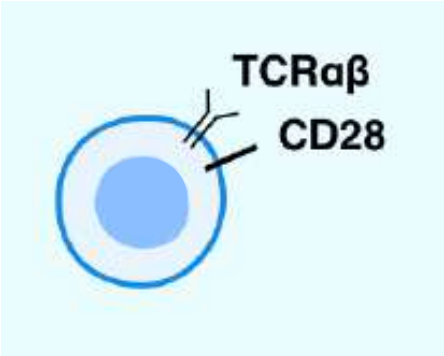
# Résumé de la physiopathologie de la SR2 et de l'EATL



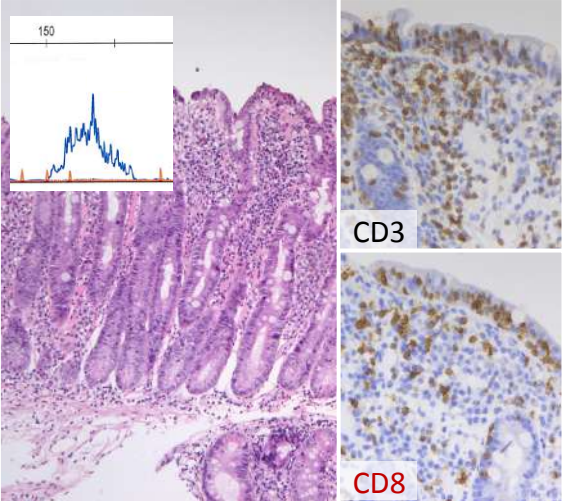
Acquisition de récepteurs NK et d'évènements oncogéniques

# Origines cellulaires présumées des complications de la MC

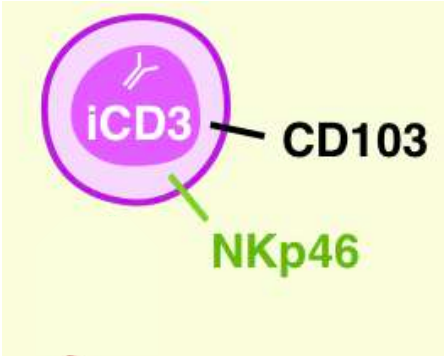
LT conventionnels



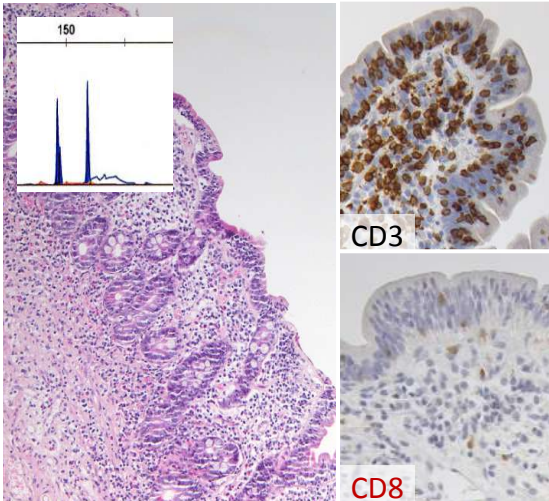
SR1



LIE "de type inné"



SR2 / EATL

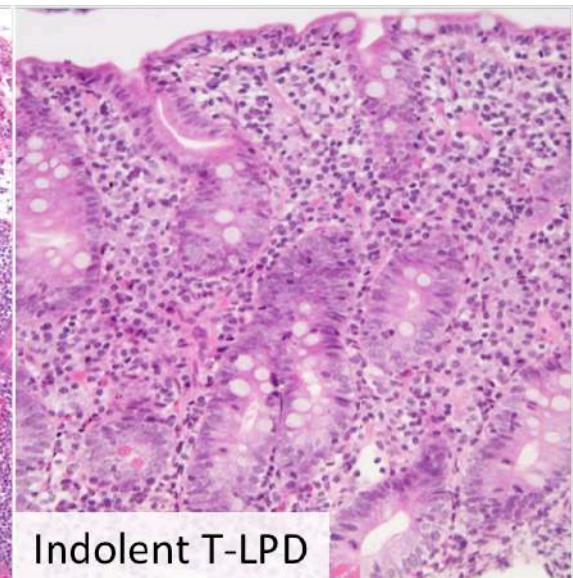
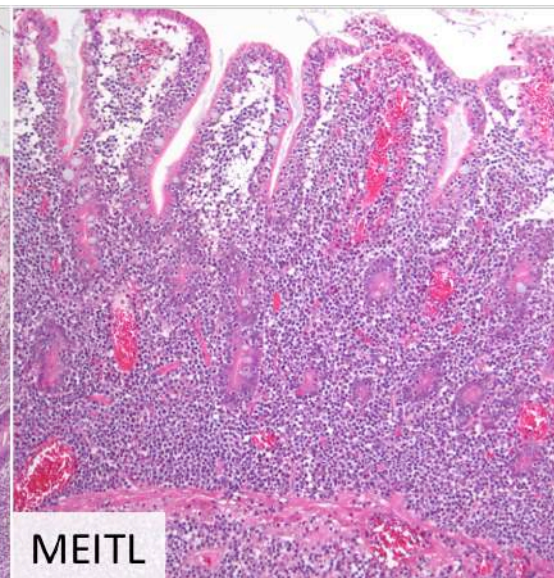
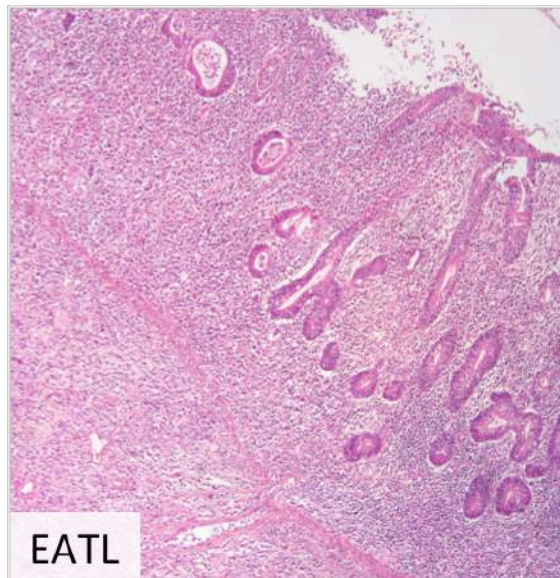
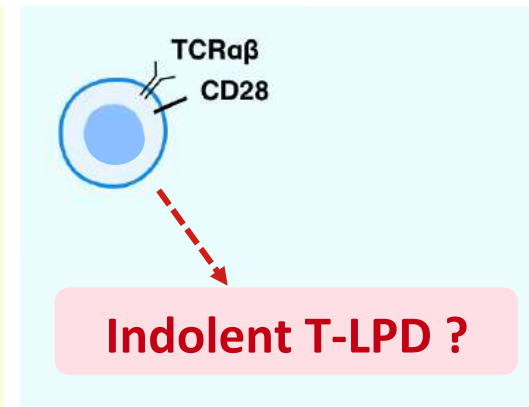
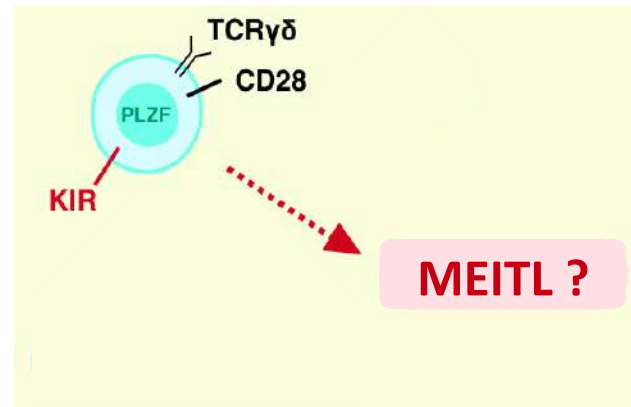
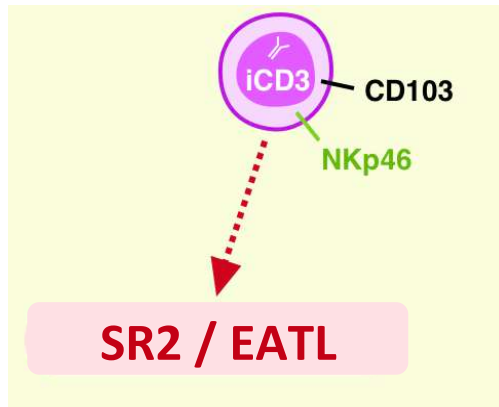


# Origines cellulaires présumées des lymphomes T intestinaux

LIE "de type inné"

LT  $\gamma\delta$

LT de la lamina propria





# MEITL (ancien EATL de type 2)

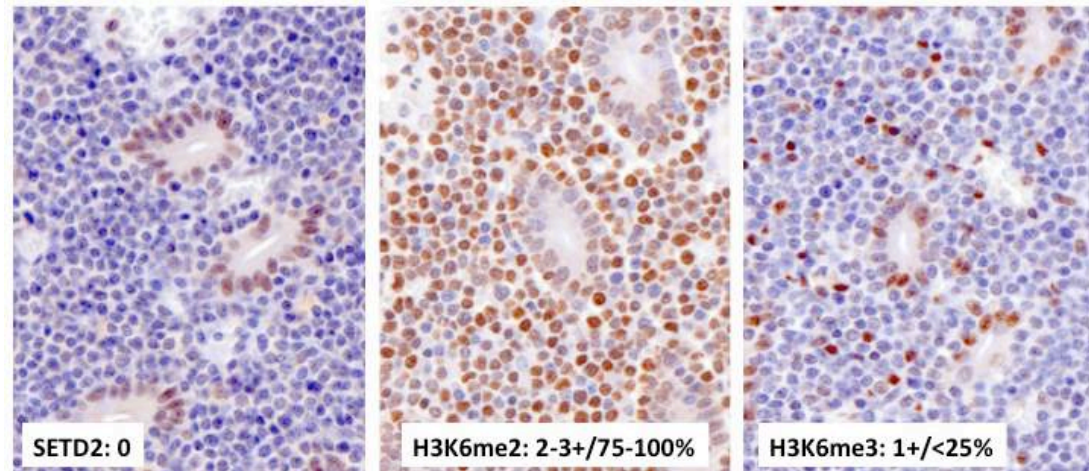
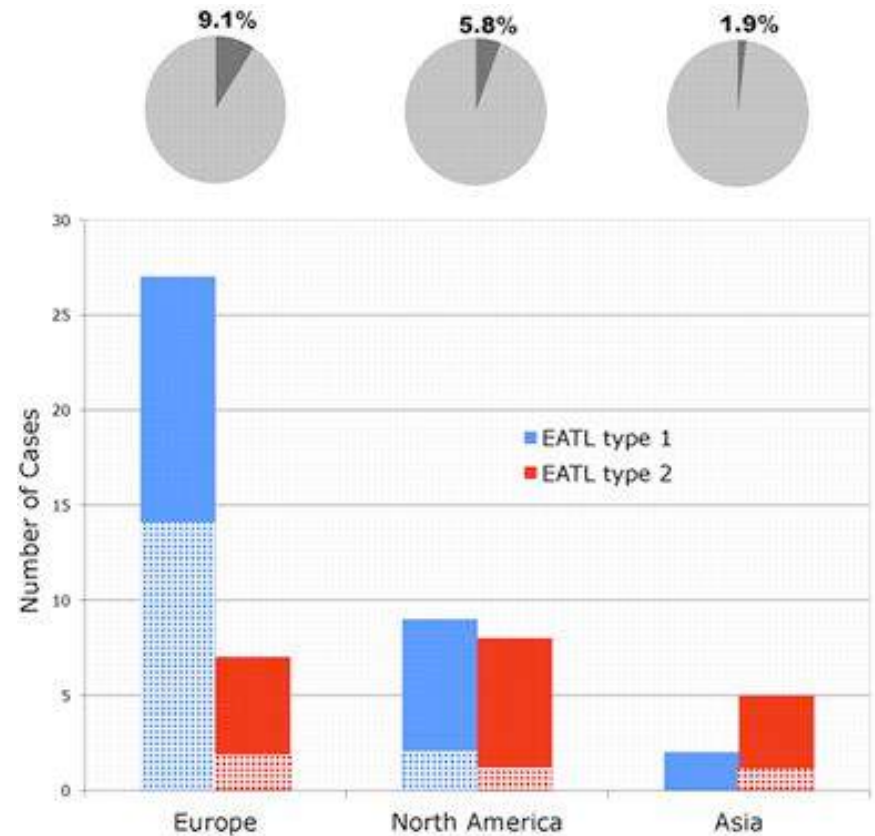
Absence de maladie coeliaque  
Facteurs environnementaux (Asie ...)???

Douleurs abdo (60%), perforation  
intestinale (40%), amaigrissement (28%)

Ulcérations jéjunales/perforations  
Cellules de taille moyenne avec  
épithéliotropisme

TCRgd  
CD8+CD56+

Mauvais pronostic...  
OS mediane 7-10 mois

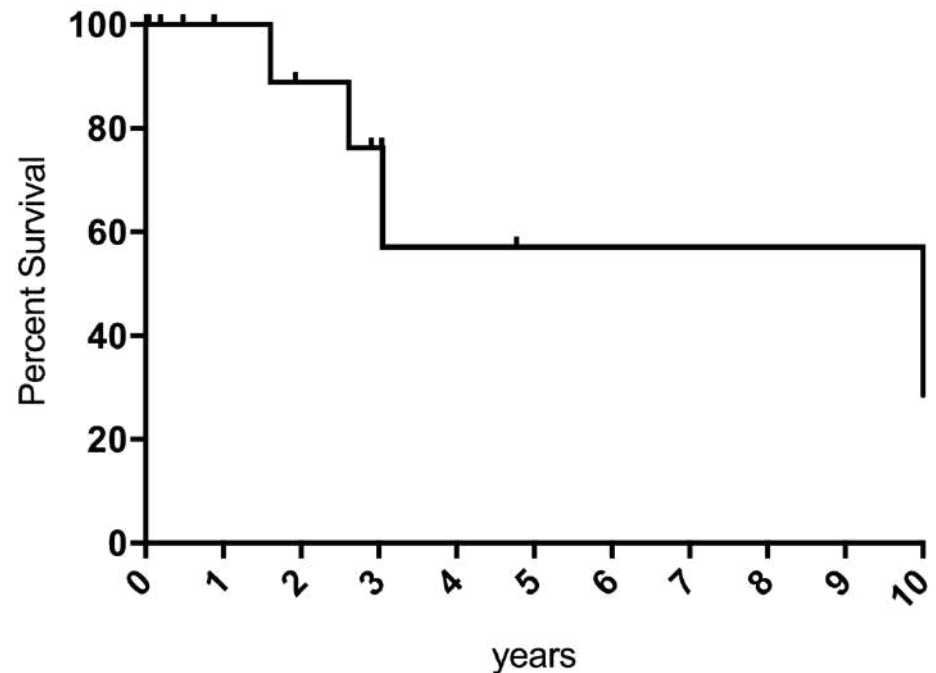
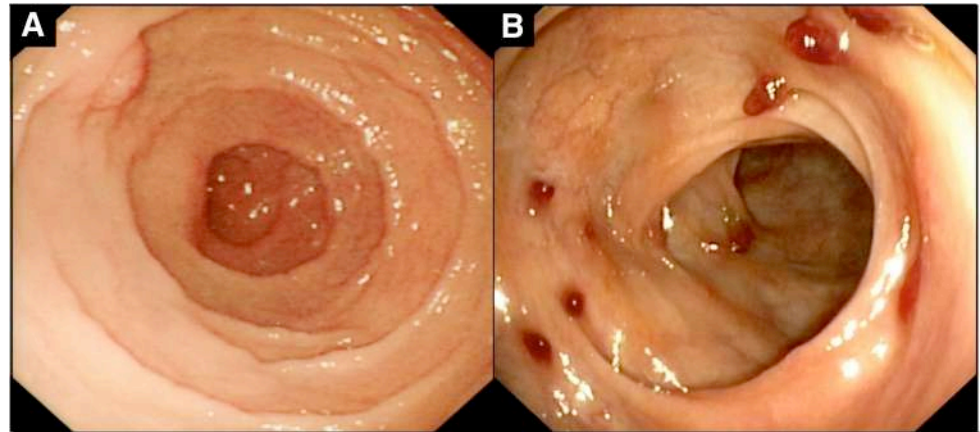


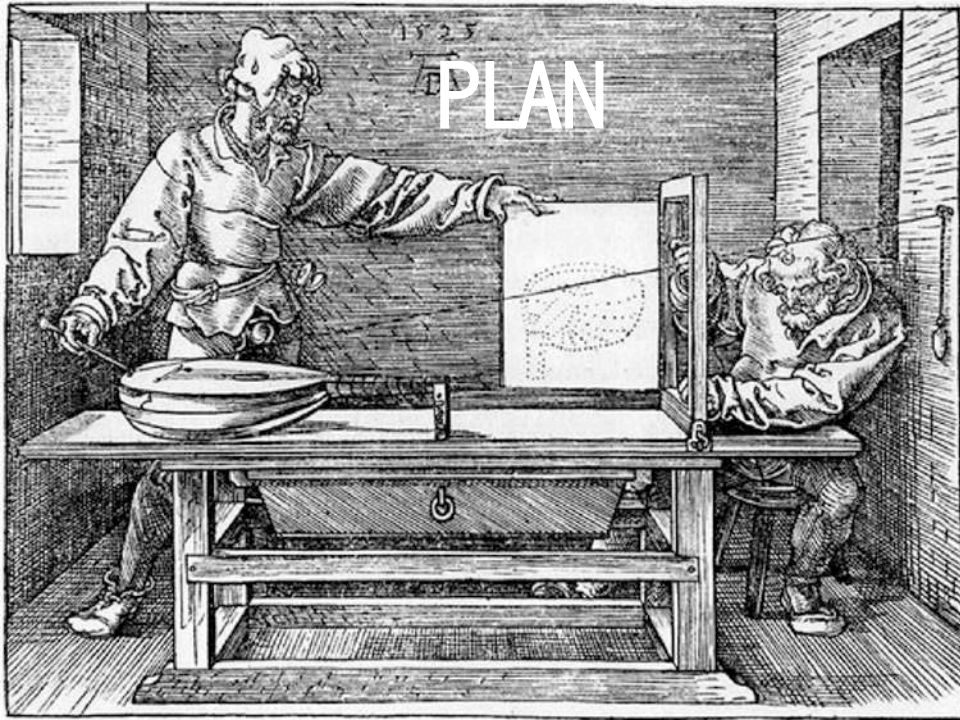
# Lymphoproliférations T indolentes du chorion

Infiltrat du chorion par de petites  
cellules CD4+ ou CD8+  
CD56-NKp46-CD30-

Réarrangement monoclonal du TCR

Traitement immunosuppresseur >  
chimiothérapie?





## I. Généralités sur les lymphomes T périphériques

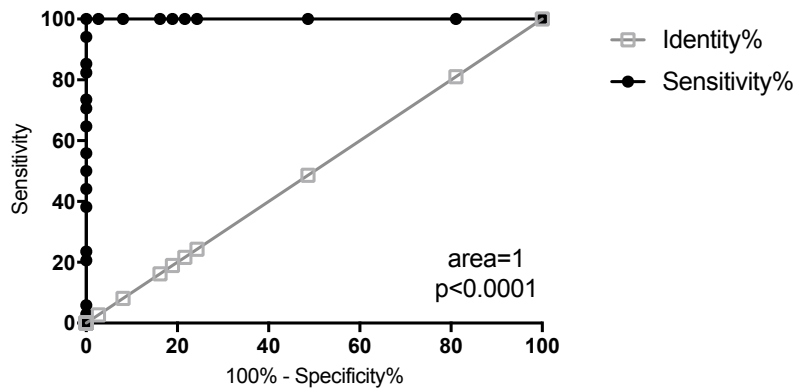
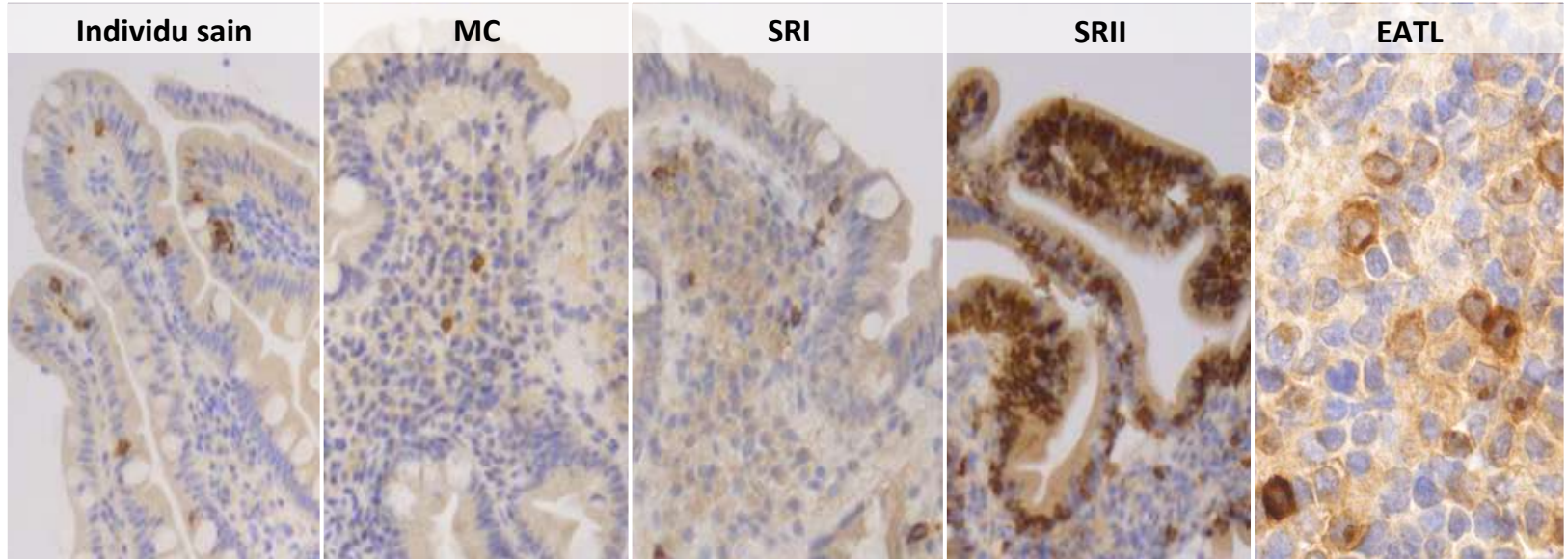
## II. Lymphoproliférations T intestinales primitives

## III. Exemples d'applications

- a. Outils diagnostiques
- b. Illustration par un cas clinique
- c. Traitements ciblés



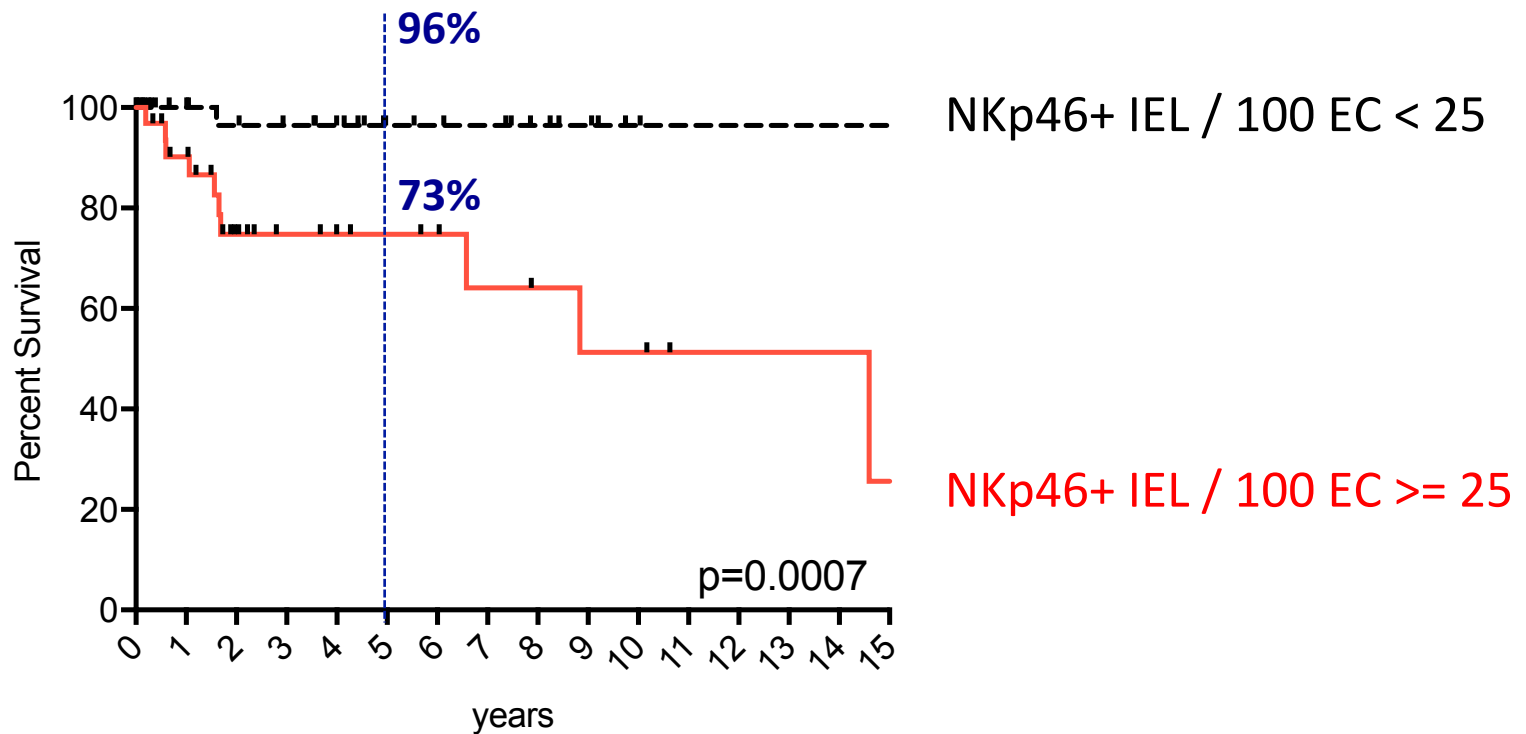
# NKp46 est un biomarqueur utile pour le diagnostic des SR2



**Diagnostic de SR2**

**> 25 NKp46+ IEL per 100 EC**  
**VPP = 100% - VPN = 100%**  
*[95%IC 88-100]*

# Traduction pronostique

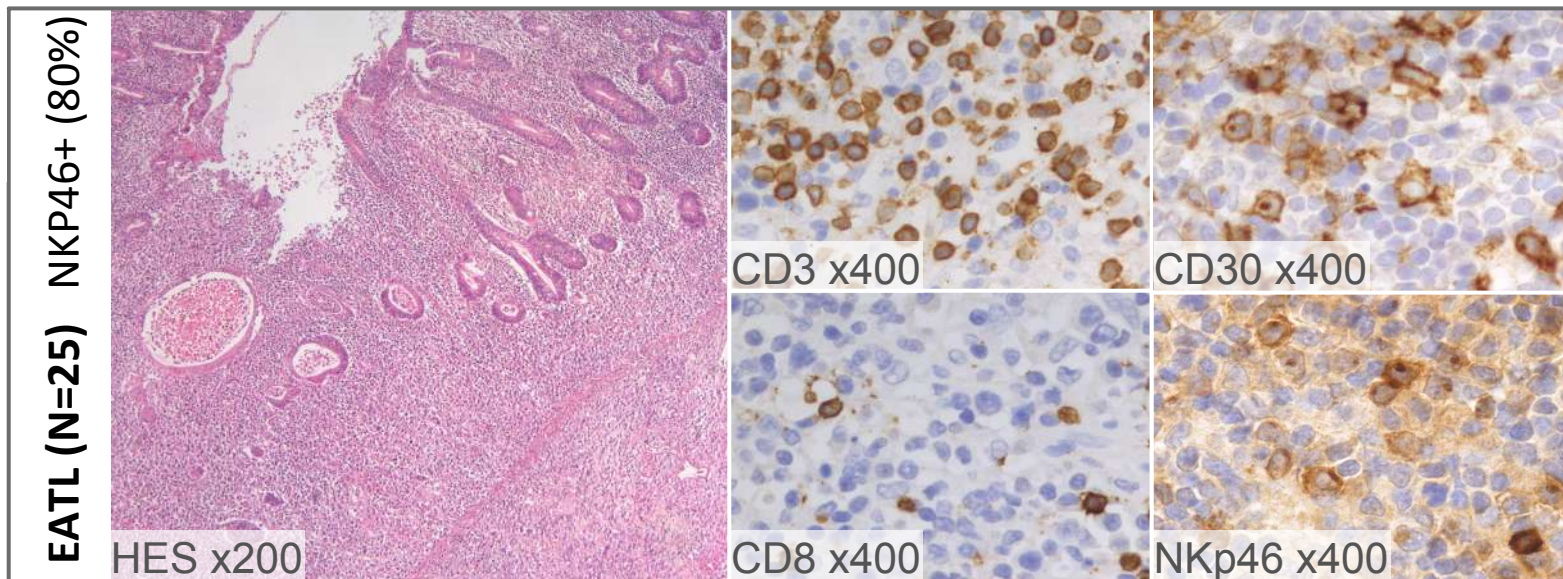


Logique, car les NKp46+ sont SR2 alors que les négatifs sont les MC/SR1...

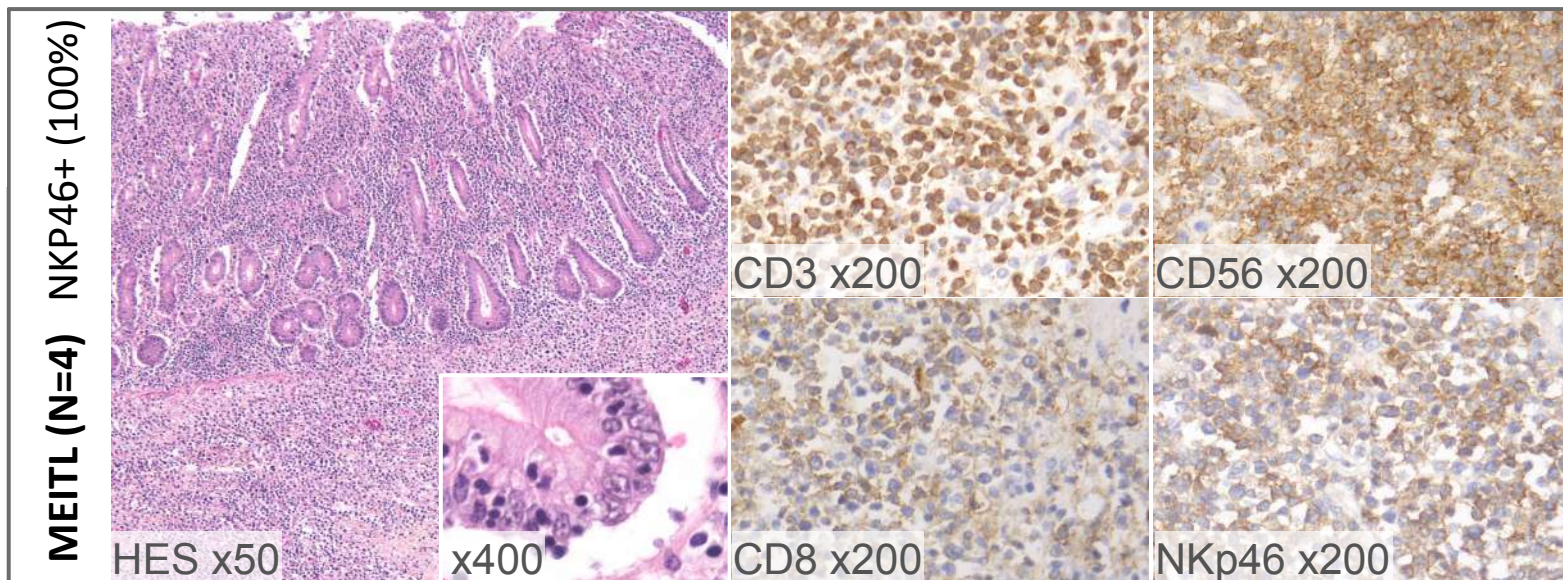


# NKp46 est exprimé dans les lymphomes agressifs...

**EATL (N=29)**  
**NKP46 positif**  
(24/29; 83%)



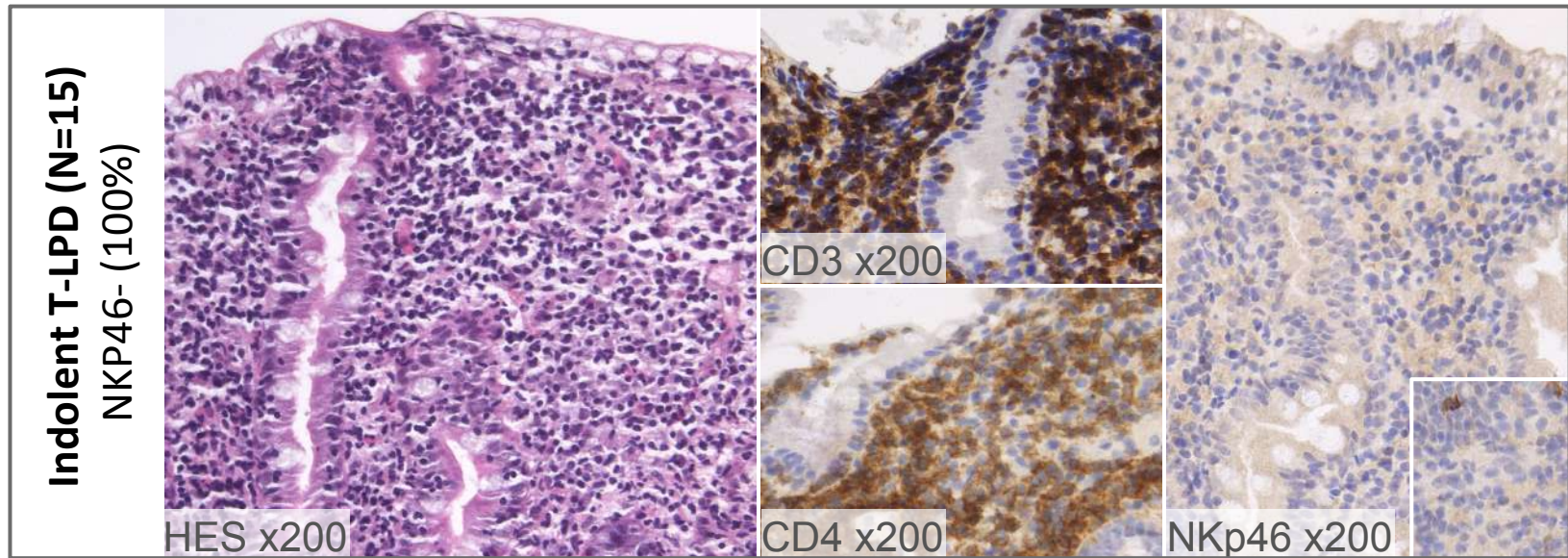
**MEITL (N=4)**  
**NKP46 positif**  
(4/4; 100%)





... mais pas dans les lymphoproliférations T indolentes du chorion

**Indolent T-LPD (N=15)**  
**NKP46 négatif (100%)**



# Mme P. 72 ans

## Maladie cœliaque connue depuis 2014 :

régime sans gluten strict bien respecté

**Primo infection CMV** fin 2018

## Janvier 2019 :

Altération de l'état général, diarrhée, -12kg,  
dénutrition sévère

Ac anti-Tg +

## Endoscopie (février 2019) :

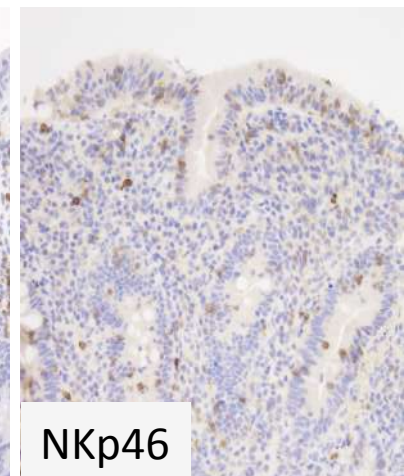
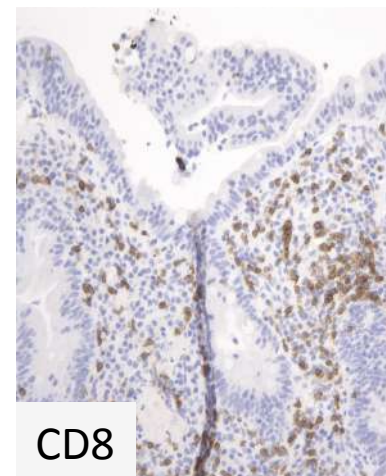
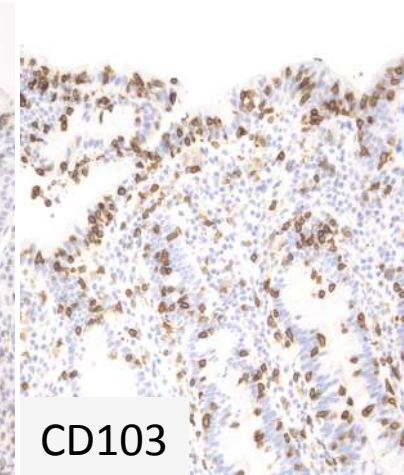
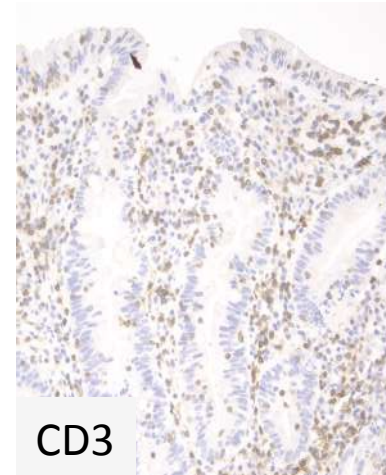
Aspect atrophique de la muqueuse duodénale

## Biopsie duodénale :

→ Atrophie villositaire subtotal, augmentation des LIE  
de phénotype anormal CD3+ CD103+ **CD8- NKp46+**

## ADN extrait à partir d'une biopsie duodénale

→ Réarrangement **polyclonal** irrégulier des gènes du  
TCR gamma

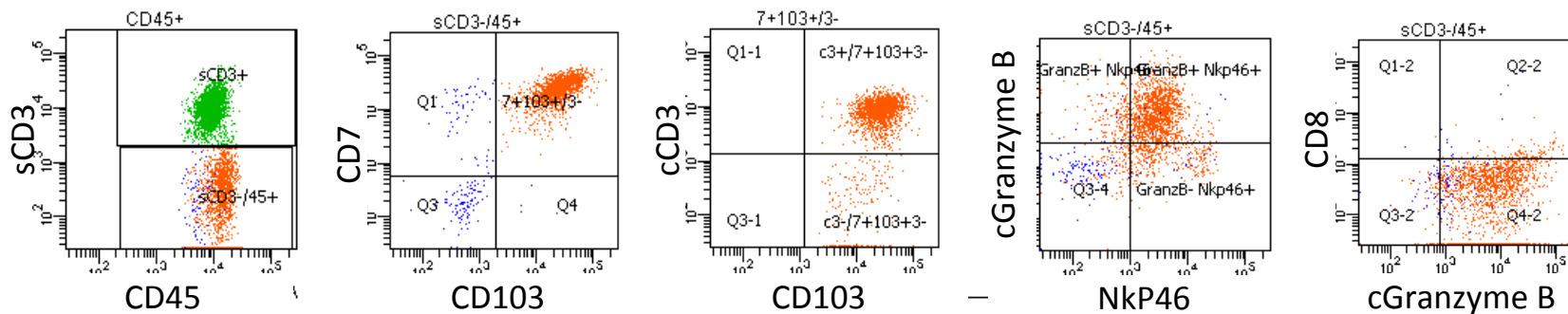


# Mme P. 72 ans

**Deuxième série de biopsies digestives mai 2019 :** Histologie comparable à février -  
Isolement des LIE et LPL et phénotypage par CMF :

→ 41% des LIE sont de phénotype anormal cCD3+ sCD3- CD7+ CD103+ CD8- Nkp46+

→ LPL Normaux



**ADN extrait à partir d'une biopsie duodénale congelée**

→ Réarrangement clonal des gènes du TCR gamma



Sprue réfractaire 2



# Traitements SR2

Budesonide

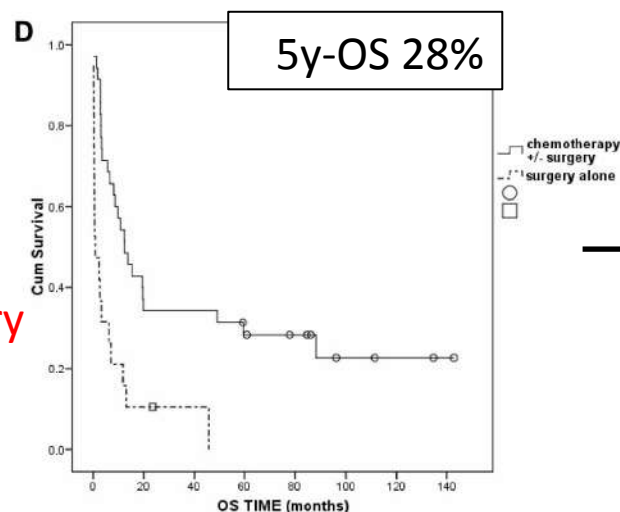
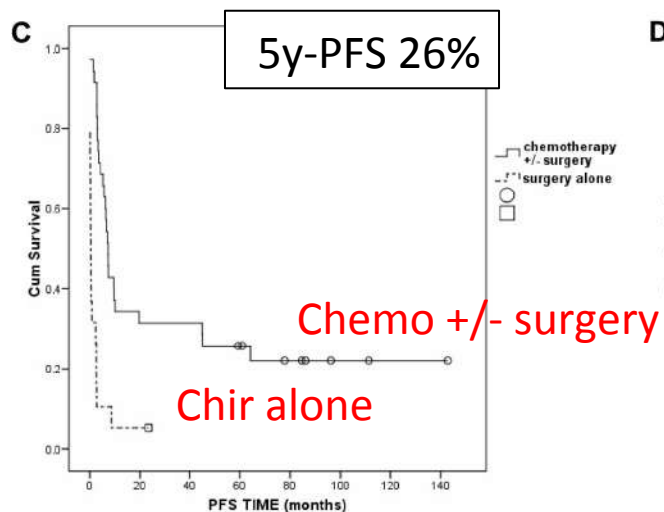
Fluda-EDX, intensification (melphalan/fluda) + ASCT

Essai Cellimmune : anti-IL15 (phase 2)

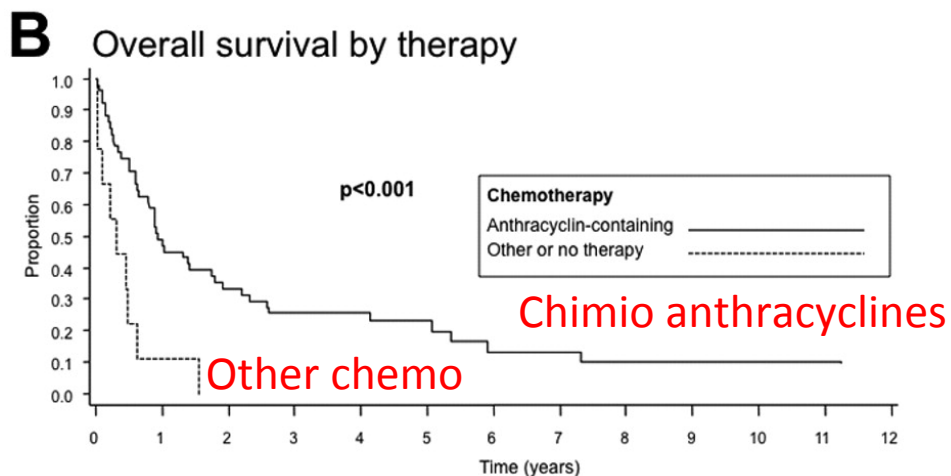
In patients with refractory coeliac disease type 2 who were treated with AMG 714 or placebo for 10 weeks, there was no difference between the groups in terms of the primary endpoint of aberrant intraepithelial lymphocyte reduction from baseline. Effects on symptoms and other endpoints suggest that further research of AMG 714 may be warranted in patients with refractory coeliac disease type 2.

# Traitement des EATL

Pas de consensus ...



→ + Chimio ...



## CHOP sans ASCT

- CR = 40%
- OS-5y = 20% (voire moins)
- Median OS 7 mois

# Traitement des EATL

Chirurgie souvent nécessaire  
Associée à de la chimiothérapie  
Intensification thérapeutique / autogreffe

**blood**

2010 115: 3664-3670  
Prepublished online March 2, 2010;  
doi:10.1182/blood-2009-07-231324

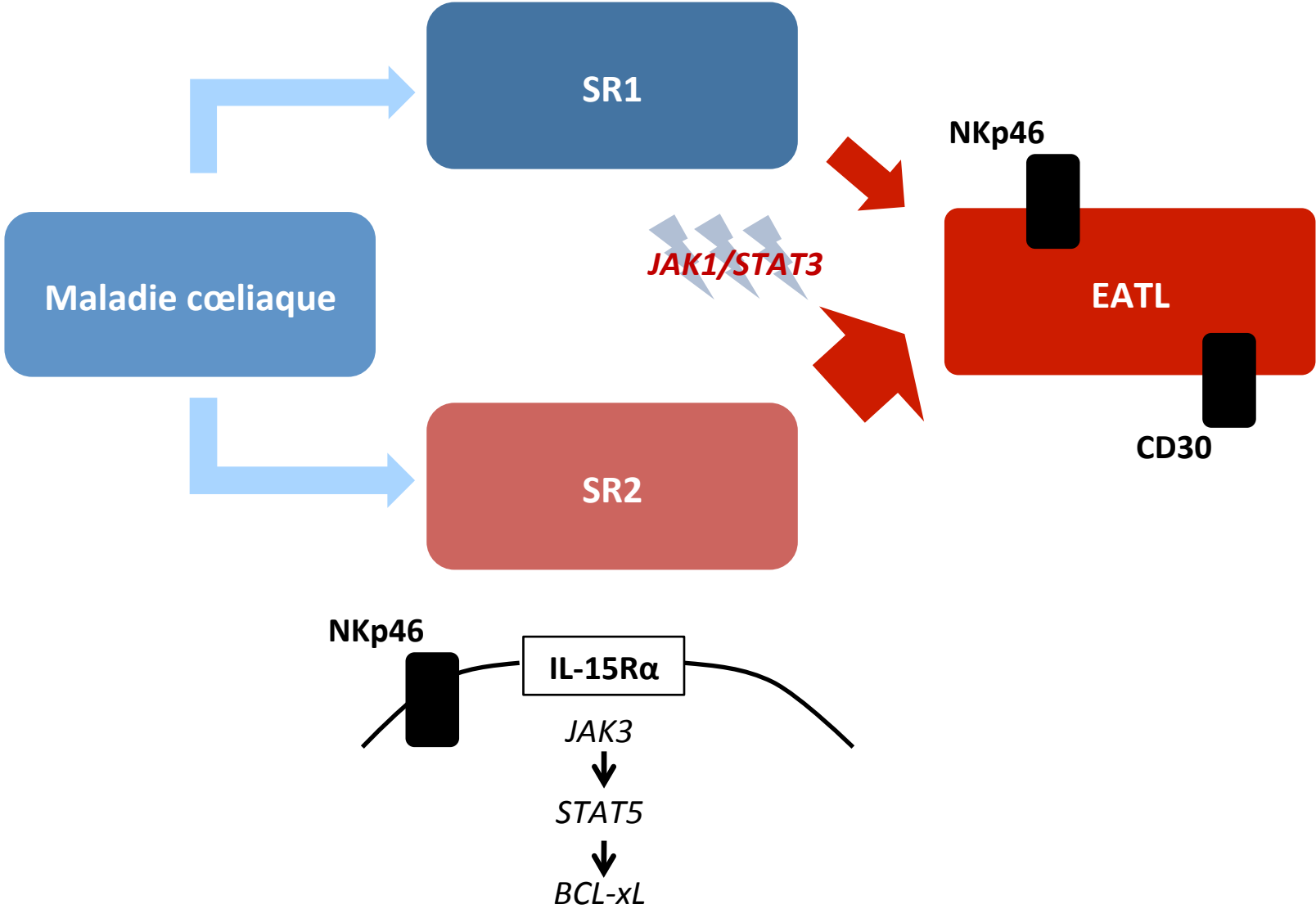
**Evaluation of enteropathy-associated T-cell lymphoma comparing standard therapies with a novel regimen including autologous stem cell transplantation**

Michal Sieniawski, Nithia Angamuthu, Kathryn Boyd, Richard Chasty, John Davies, Peter Forsyth, Fergus Jack, Simon Lyons, Philip Mounter, Paul Revell, Stephen J. Proctor and Anne L. Lennard

IVE-MTX-BEAM/ASCT (ou Mel  
140 + TBI 12 Gy) à partir de  
1998 vs. data historiques

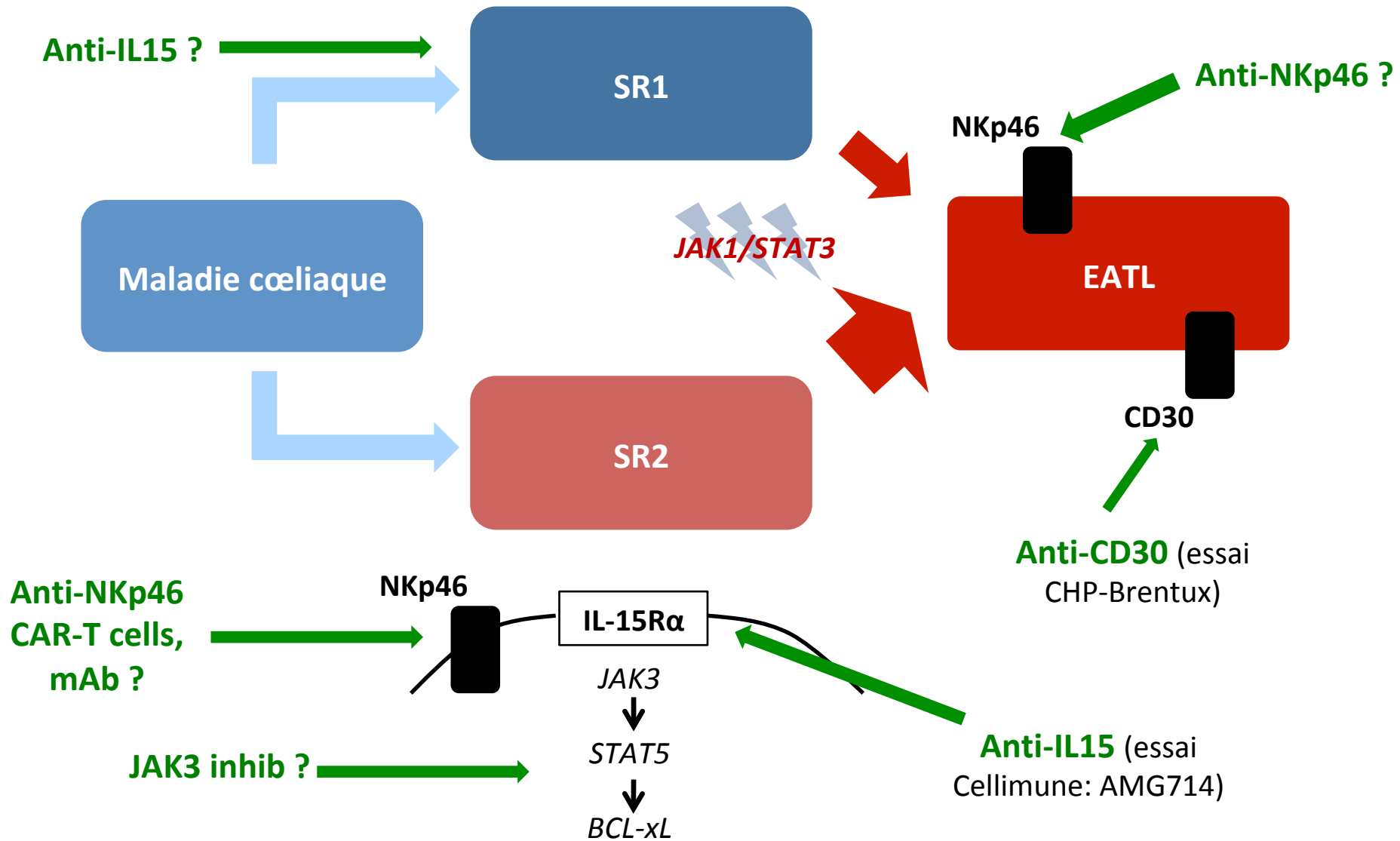


# Traitements ciblés



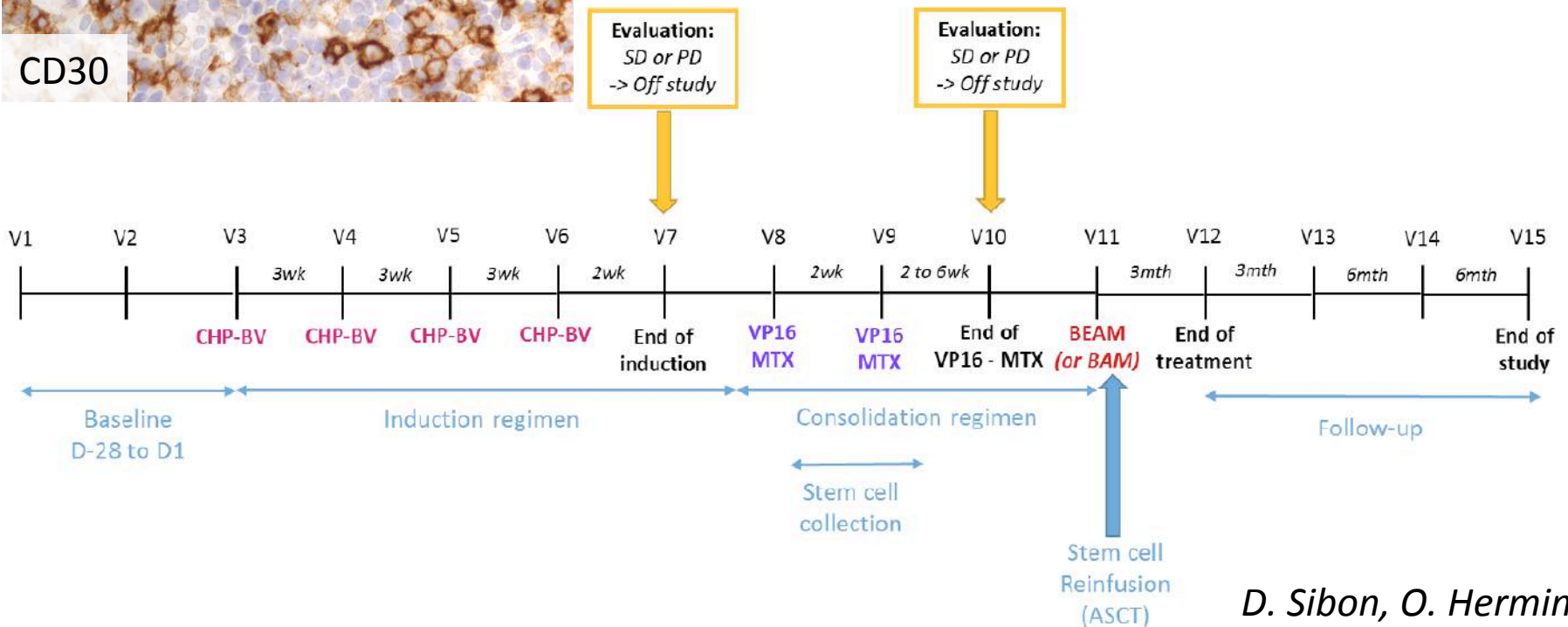
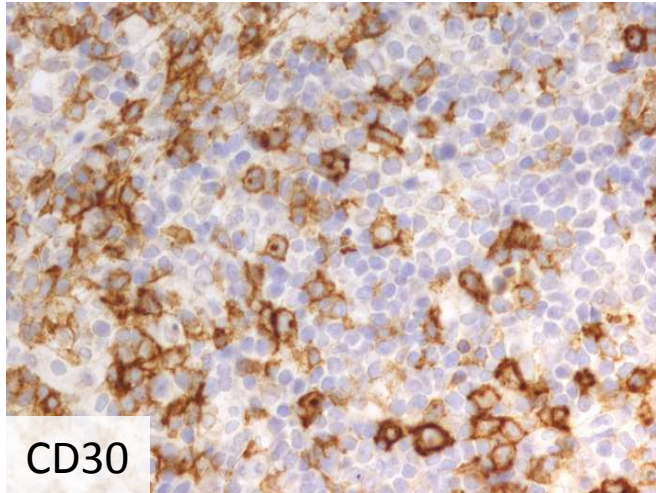
Hermine H; Cellier C et al. Lancet Gastro 2019; Sibon D; Malamut et al. JCI 2010; Cheminant M et al. Gut 2018

# Traitements ciblés



# Traitement EATL : essai CHP-Brentux (EATL-001)

EATL (et non MEITL qui n'expriment pas CD30)

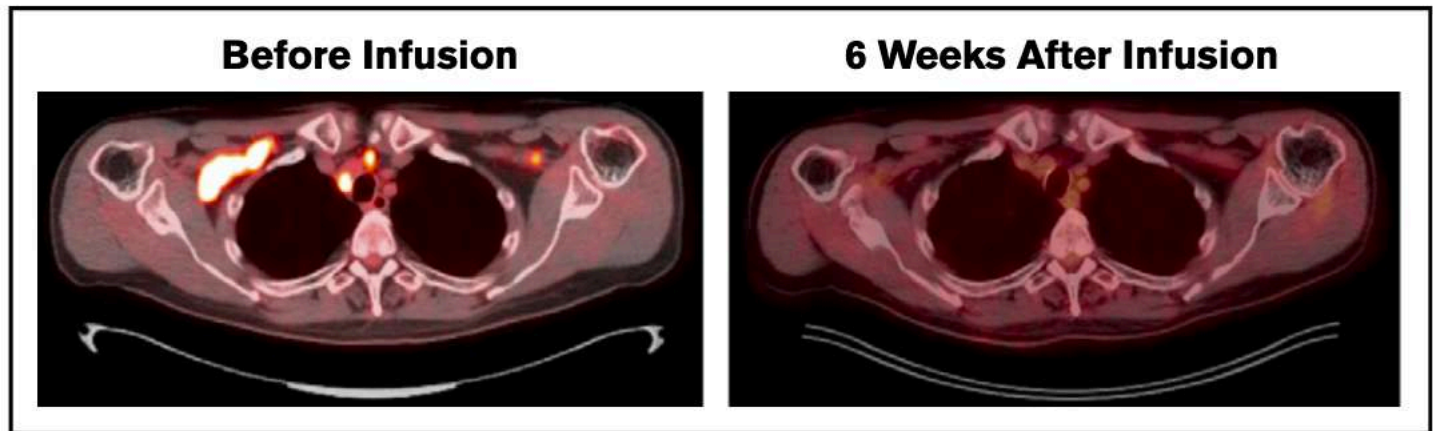




# CAR-T anti-CD30 ?

## Long-term remission in multiply relapsed enteropathy-associated T-cell lymphoma following CD30 CAR T-cell therapy

Timothy J. Voorhees,<sup>1</sup> Nilanjan Ghosh,<sup>2</sup> Natalie Grover,<sup>1</sup> Jared Block,<sup>2</sup> Catherine Cheng,<sup>1</sup> Kaitlin Morrison,<sup>1</sup> Anastasia Ivanova,<sup>1</sup>



- Refractory to CHOP and ICE, but PR after 3 brentuximab vedotin + bendamustine
- Consolidation allo-SCT
- Maintenance brentuximab vedotin (neuropathy)
- Relapse 10months after (cutaneous) > BV + RTE local > refractory
- Romidepsin, DLI and then BV DLI > relapse (lymph node)
- CD30-CART (allo...) > CR 6w > CR at 30months ...



# C.E.L.A.C.

Centre Expert des Lymphomes Associés à la Maladie Coeliaque

## NOUS JOINDRE

---



01 56 09 35 38



[sherine.khater@aphp.fr](mailto:sherine.khater@aphp.fr)



Lun - Ven : 9:00 - 18:00



HEGP - 2 rue Leblanc - 75015 Paris