



HYPERLYMPHOCYTOSE DUODÉNALE: CONDUITE À TENIR

Dr Amani Hassine

Journée de développement professionnel continu
02/05/2026 à Korbous

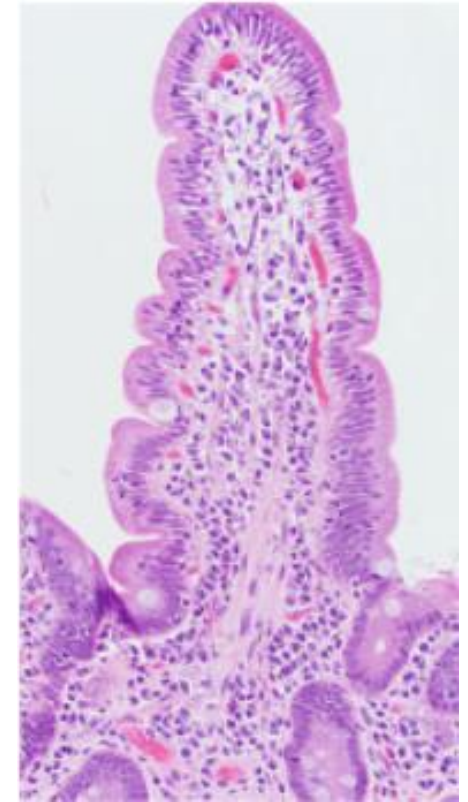
Objectifs pédagogiques

- Reconnaître les critères histologiques de l'hyperlymphocytose duodénale
- Reconnaître les causes de l'hyperlymphocytose duodénale
- Établir une démarche diagnostique face à une hyperlymphocytose duodénale

Introduction

Les lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) intestinaux:

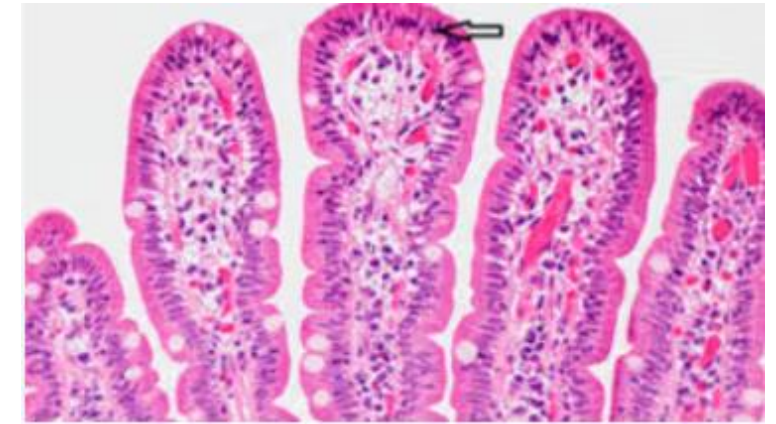
- situés à l'interface avec le milieu environnemental
- réponse immune innée et adaptative:
 - ✓ les pathogènes intra-luminaux
 - ✓ les antigènes alimentaires (rupture de tolérance)



Introduction

Les lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) intestinaux:

- situés à l'interface avec le milieu environnemental
- réponse immune innée et adaptative:
 - ✓ les pathogènes intra-luminaux
 - ✓ les antigènes alimentaires (rupture de tolérance)



L'hyperlymphocytose duodénale (HLD):

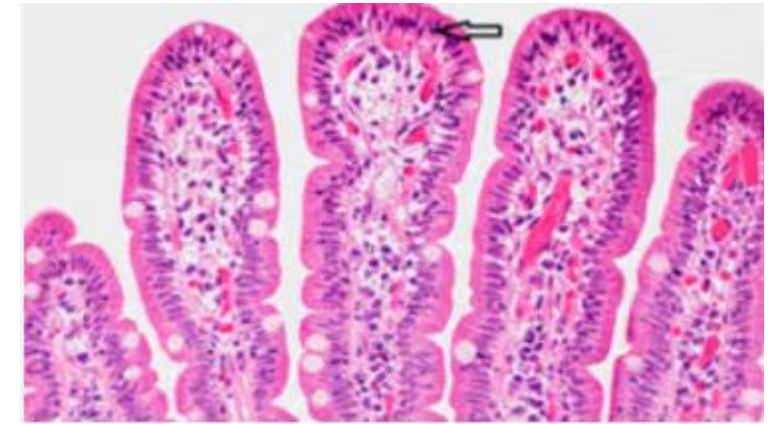
- l'augmentation des lymphocytes intraépithéliaux (LIE) dans la muqueuse duodénale
- multiple circonstances

Introduction

Les lymphocytes intra-épithéliaux (LIE) intestinaux:

- situés à l'interface avec le milieu environnemental
- réponse immune innée et adaptative:

**Problème majeur :
lésion histologique fréquente mais non
spécifique !**



L'hyperlymphocytose duodénale (HLD):

- l'augmentation des lymphocytes intraépithéliaux (LIE) dans la muqueuse duodénale
- multiple circonstances

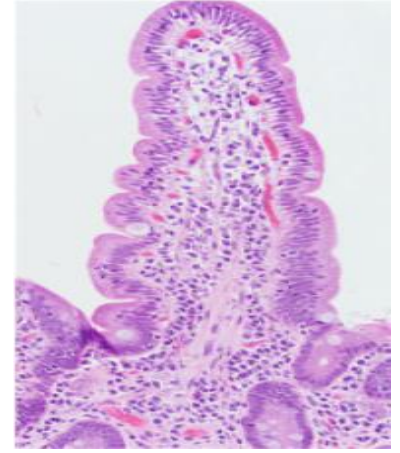
Les critères histologiques de l'hyperlymphocytose duodénale

- Selon le nombre de LIE:

≤ 25 LIE /100 cellules épithéliales



Normal



Les critères histologiques de l'hyperlymphocytose duodénale

- Selon le nombre de LIE:

≤ 25 LIE /100 cellules épithéliales

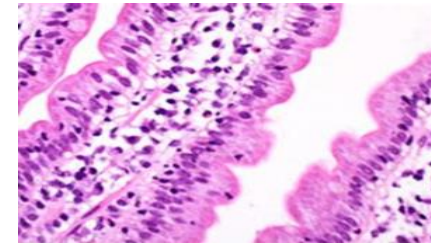
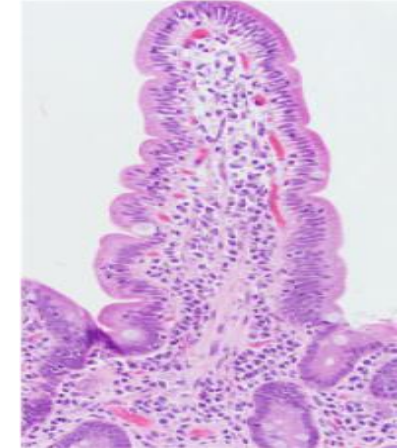


Normal

25 - 30 LIE /100 cellules épithéliales



Zone grise

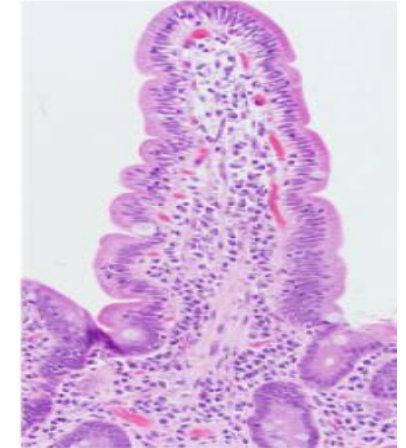


Les critères histologiques de l'hyperlymphocytose duodénale

- Selon le nombre des LIE:

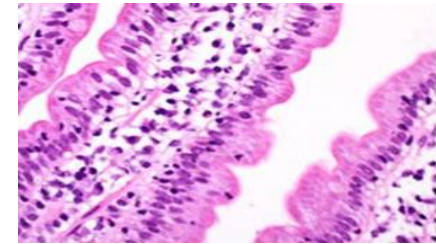
≤ 25 LIE /100 cellules épithéliales

Normal



25 - 30 LIE /100 cellules épithéliales

Zone grise



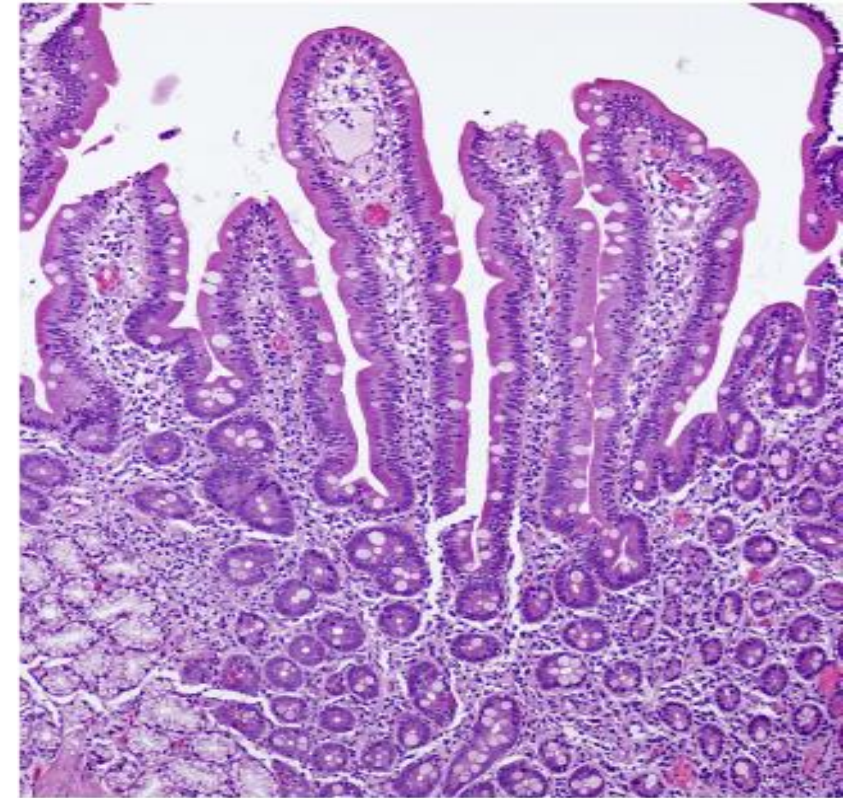
> 30 LIE / 100 cellules épithéliales

Pathologique



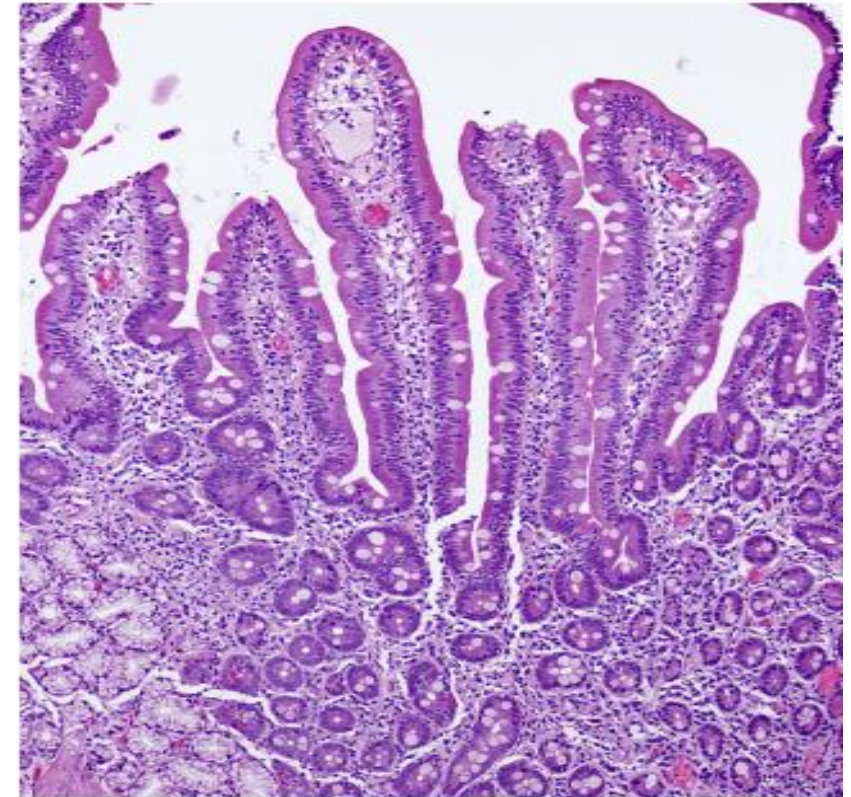
Les critères histologiques de l'hyperlymphocytose duodénale

- **L'HLD** est définie par :
 - **> 30 LIE pour 100 cellules épithéliales**
- isolée ou associée à d'autres lésions histologiques



Les critères histologiques de l'hyperlymphocytose duodénale

- **L'HLD** est définie par :
 - **> 30 LIE pour 100 cellules épithéliales**
- isolée ou associée à d'autres lésions histologiques
- LIE avec contour nucléaire irrégulier $\approx$ granulocytes
- LIE confondus avec des noyaux de cellules épithéliales

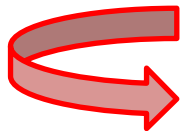
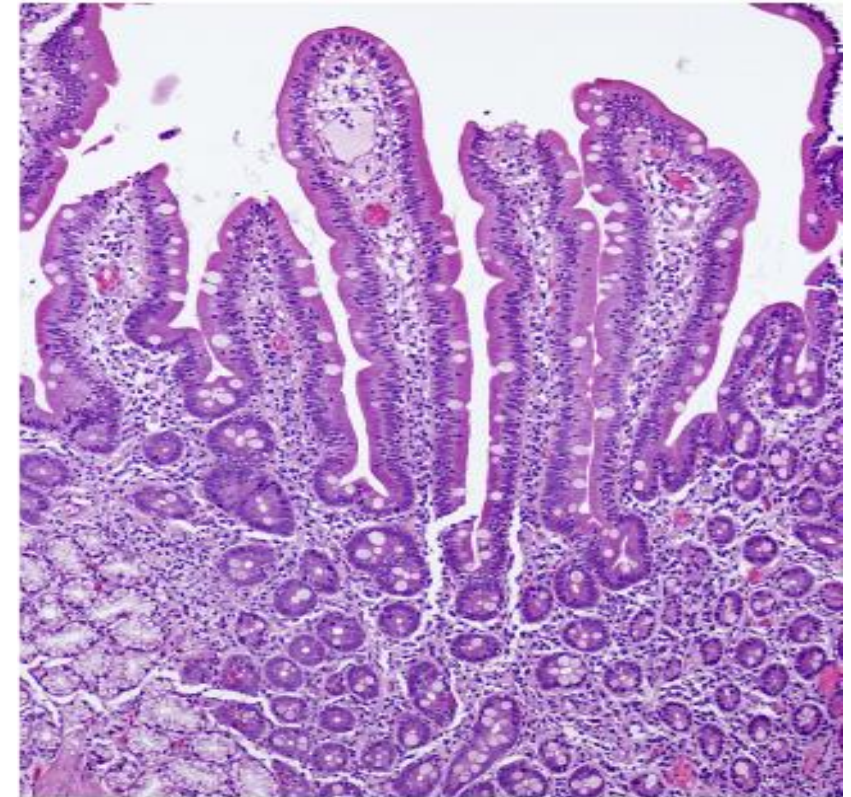




Les critères histologiques de l'hyperlymphocytose duodénale

- **L'HLD** est définie par :
 - > 30 LIE pour 100 cellules épithéliales**
- isolée ou associée à d'autres lésions histologiques

- LIE avec contour nucléaire irrégulier $\approx$ granulocytes
- LIE confondus avec des noyaux de cellules épithéliales



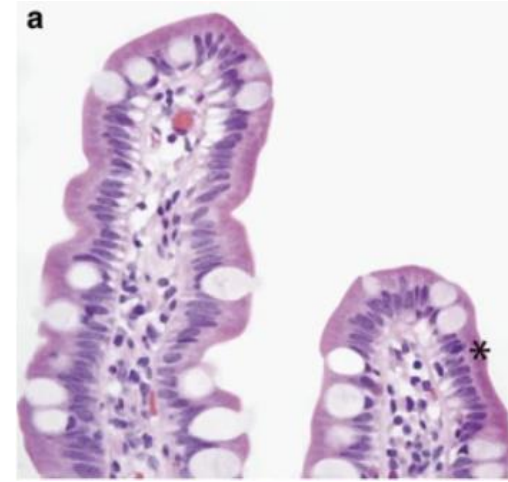
Faux négatifs/positifs !!

Apport de l'immunohistochimie (IHC):

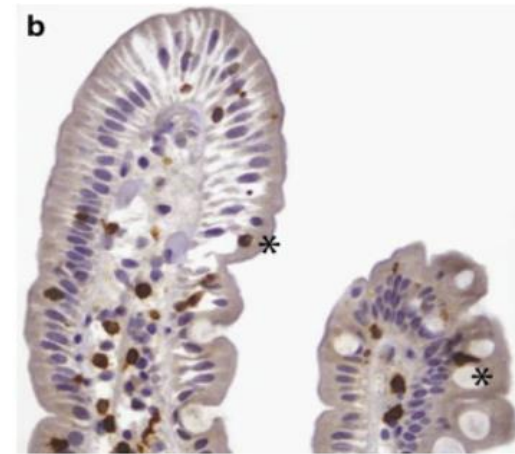
ACs marqués dirigés contre des Ags des LIE (CD3++, CD8, TCR $\gamma\delta$)

Apport de l'immunohistochimie (IHC):

ACs marqués dirigés contre des Ags des LIE (CD3++, CD8, TCR $\gamma\delta$)



immunomarquage antiCD3

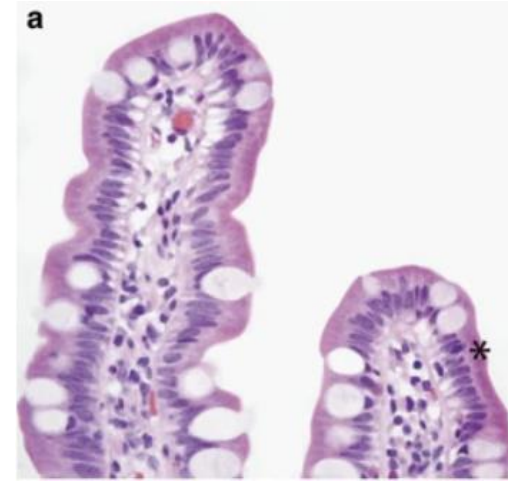


immunomarquage antiCD8

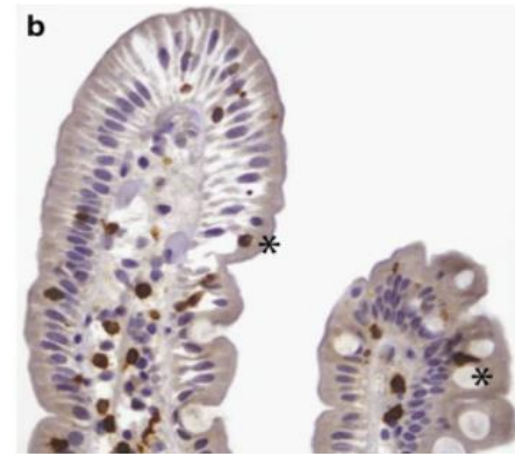
Apport de l'immunohistochimie (IHC):

ACs marqués dirigés contre des Ags des LIE (CD3++, CD8, TCR $\gamma\delta$)

- ✓ Identification **précise** des lymphocytes T (CD3+)
- ✓ **Meilleure visualisation** dans l'épithélium
- ✓ Comptage **plus reproductible**



immunomarquage antiCD3



immunomarquage antiCD8

Les causes de l'Hyperlymphocytose duodénale

- Multiples
- Peuvent être regroupées en grandes catégories:
 - ✓ Causes autoimmunes
 - ✓ Causes infectieuses
 - ✓ Causes inflammatoires
 - ✓ Causes iatrogènes
 - ✓ Causes lymphoproliféraives



Causes autoimmunes

- **Maladie coeliaque**

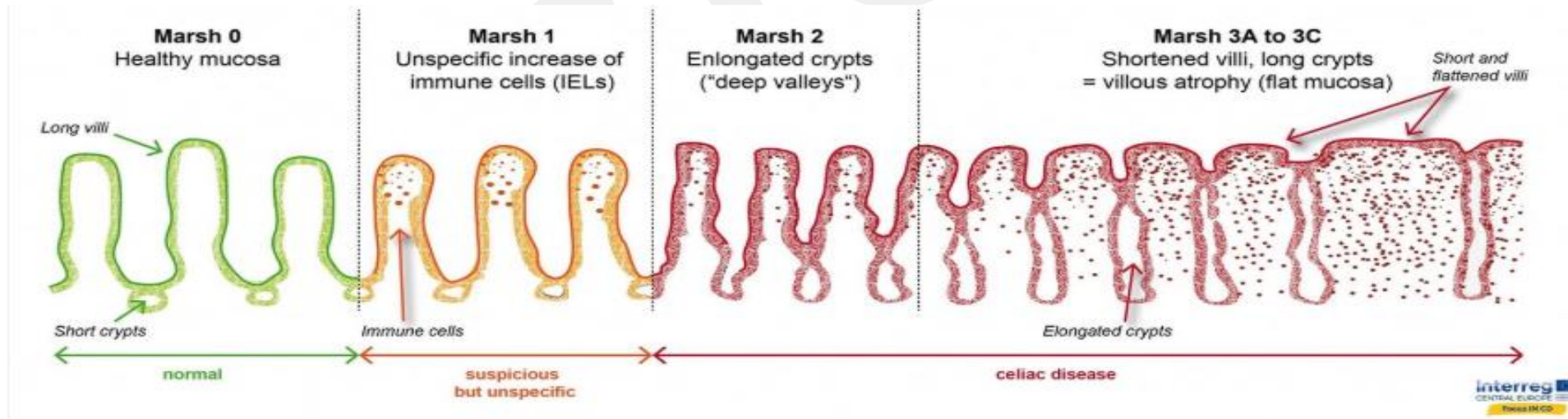
- ✓ Apparenté(s) de premier degré
- ✓ Symptomatologie clinique évocatrice
- ✓ Dermatite herpétiforme
- ✓ Maladies auto-immunes associées (Diabète type 1, thyroïdite)

au (-) 4 biopsies du duodénum distal
+
2 biopsies du bulbe



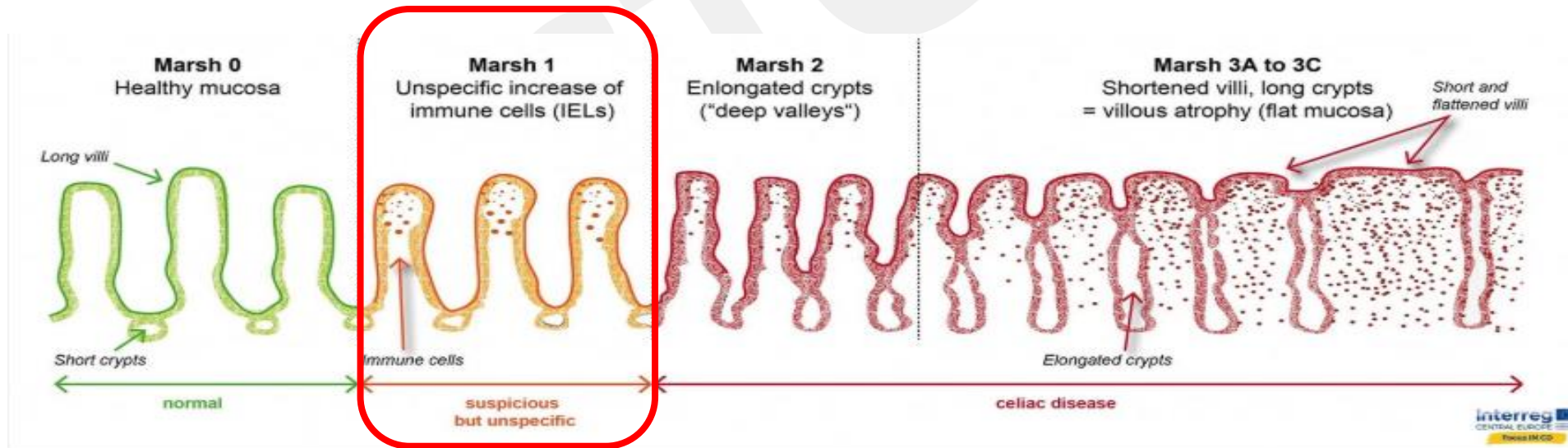
Classification histologique (Marsh-Oberhuber modifiée)

- **Marsh 0** : muqueuse normale
- **Marsh 1** : augmentation des LIE ($>25/100$ entérocytes), architecture conservée
- **Marsh 2** : HLD + hyperplasie des cryptes
- **Marsh 3** : atrophie villositaire (partielle à totale)

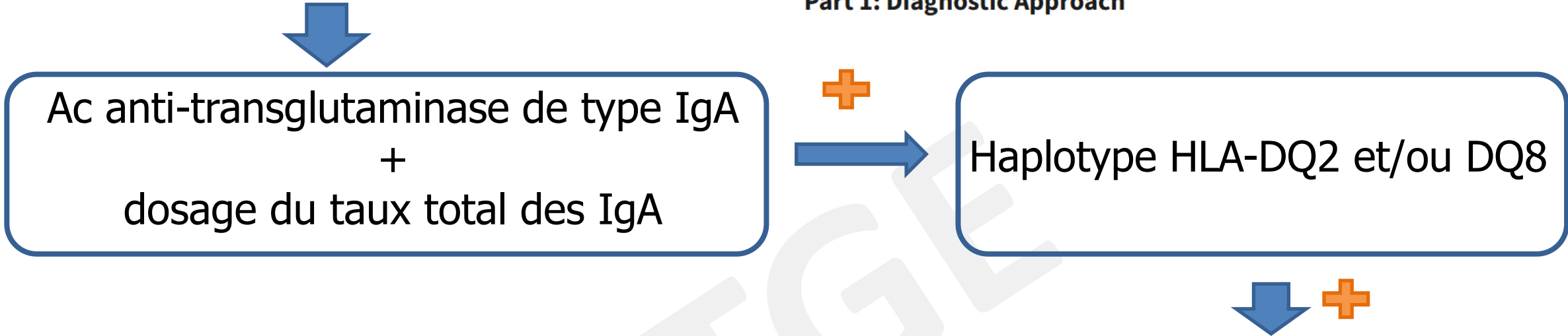


Classification histologique (Marsh-Oberhuber modifiée)

- **Marsh 0** : muqueuse normale
- **Marsh 1** : augmentation des LIE (>25/100 entérocytes), architecture conservée
- **Marsh 2** : HLD + hyperplasie des cryptes
- **Marsh 3** : atrophie villositaire (partielle à totale)



HLD isolée = Stade 1 de Marsh



Statement/Recommendation		Certainty of evidence	Grade of recommendation	Agreement %
Q.IV.2. Can the diagnosis of CeD be made in individuals with persistently positive CeD serology but architecturally normal duodenal histology?	In adults with persistently positive IgA anti-TG2 serology but architecturally normal duodenal histology (Marsh 0-I), a definitive diagnosis of CeD cannot be established. However, if these individuals carry the HLA-DQ2 and/or DQ8 haplotype, they may be classified as having potential coeliac disease.	Low	Strong	95

HLD isolée = Stade 1 de Marsh

European Society for the Study of Coeliac Disease 2025 Updated
Guidelines on the Diagnosis and Management of Coeliac Disease in Adults.
Part 1: Diagnostic Approach

Ac anti-transglutaminase de type IgA
+
dosage du taux total des IgA

**Maladie
Coeliaque
peu
probable**

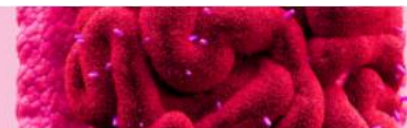
Rechercher autres causes

Q.IV.3. What is the approach to Marsh-I stage with negative CeD serology?

In cases of Marsh-I stage with negative coeliac disease serology, CeD is unlikely, and other causes should be explored.

Statement/Recommendation	Certainty of evidence	Grade of recommendation	Agreement %
--------------------------	-----------------------	-------------------------	-------------

	Low	Strong	100
--	-----	--------	-----



Causes autoimmunes

- **Autres entéropathies auto-immunes**

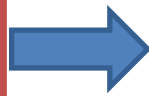
- ✓ L'augmentation des LIE: plus modérée /la maladie coéliquue
- ✓ IgA anti- transglutaminase (+) dans 20 à 30 % des cas
- ✓ Association fréquente à une gastrite et/ou une colite lymphocytaire (LIE ↑↑↑)

Causes autoimmunes

- **Autres entéropathies auto-immunes**

- ✓ L'augmentation des LIE: plus modérée /la maladie coéliquaue
- ✓ IgA anti- transglutaminase (+) dans 20 à 30 % des cas
- ✓ Association fréquente à une gastrite et/ou une colite lymphocytaire (LIE ↑↑↑)

**Diagnostic
positif**



Immunologique:
Ac anti-entérocyte +/-
Ac dirigés contre l'Ag entérocytaire de 75 KD (AIE75KD)

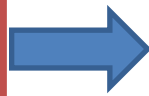


Causes autoimmunes

- **Autres entéropathies auto-immunes**

- ✓ L'augmentation des LIE: plus modérée /la maladie coéliquue
- ✓ IgA anti- transglutaminase (+) dans 20 à 30 % des cas
- ✓ Association fréquente à une gastrite et/ou une colite lymphocytaire (LIE ↑↑↑)

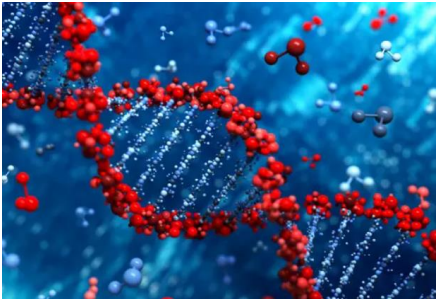
Diagnostic positif



Immunologique:

Ac anti-entérocyte +/-
Ac dirigés contre l'Ag entérocytaire de 75 KD (AIE75KD)

Génétique: séquençage ciblé, panel Entéropathie
(≈ 150 gènes)



Causes autoimmunes

- **Autres entéropathies auto-immunes**

Association possible à un déficit immunitaire primitif:

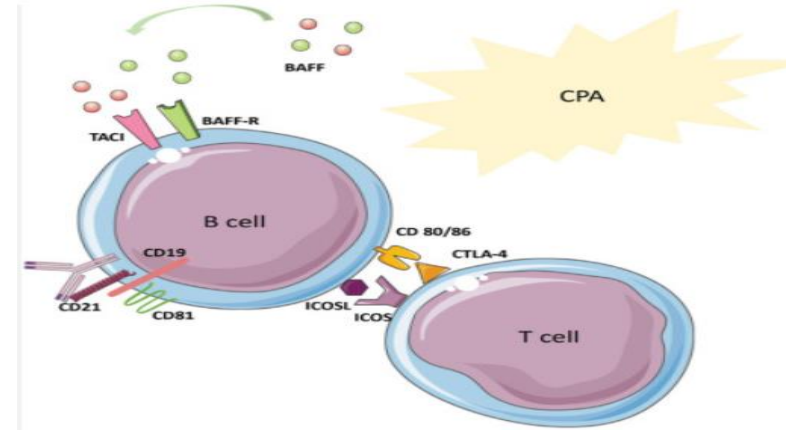
Déficit immunitaire commun variable (DICV):

- ✓ Notion d'infections ORL et broncho-pulmonaires à répétition
- ✓ Diarrhée chronique
- ✓ Histo: HLD, +/- atrophie villositaire

MAIS Sérologie coeliaque (-)

Hypogammaglobulinémie sérique

(au moins 2 classes d'immunoglobulines: IgG + IgA et/ou IgM)



Causes inflammatoires

- **Maladie de Crohn**

Augmentation des **LIE** possible mais souvent **modérée**

- ✓ Répartition : **irrégulière, focale**, pas de prédominance nette au sommet des villosités
- ✓ Phénotype : mixte, **non spécifique**
- ✓ Lésions histologiques associés : inflammation chronique du chorion, +/- granulomes
- ✓ Atteinte souvent **segmentaire**

➡ **Aspect typique** : inflammation focale, non spécifique, LIE non prédominants



Causes inflammatoires

- **Maladie de Crohn**



- ✓ Association Maladie de Crohn/ Maladie coeliaque possible mais rare
($RR \approx 0,5$ à 1%)
- ✓ A évoquer: évolution atypique, résistance au traitement



Sérologie coeliaque +++

Causes infectieuses



- Diverses **infections intestinales**:
 - ✓ Bactériennes (Hélicobacter Pylori, Listéria Monocytogenes..)
 - ✓ Virales (Rotavirus, Entérovirus,..)
 - ✓ Parasitaires (Giardia Lambilia, Toxoplasme Gondii,..)
- Implication des LIE dans **les mécanismes de défense** contre les agents infectieux

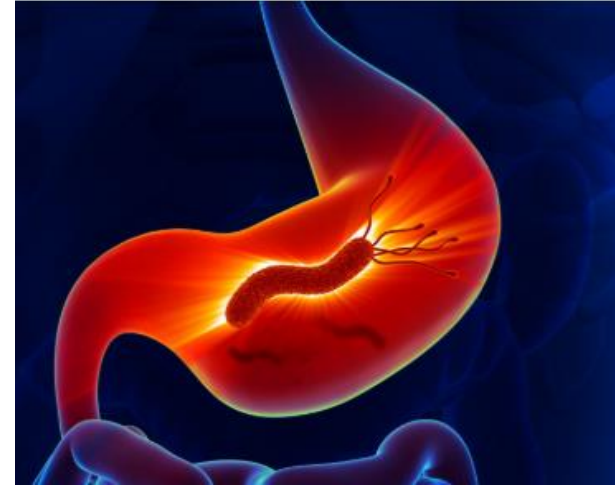
Causes infectieuses

- **Bactéries**

- **Hélicobacter Pylori**

HLD légère à modérée, lésions associées possibles (duodénite, ulcère..)

Effet immunitaire d'une inflammation à distance (gastrite)



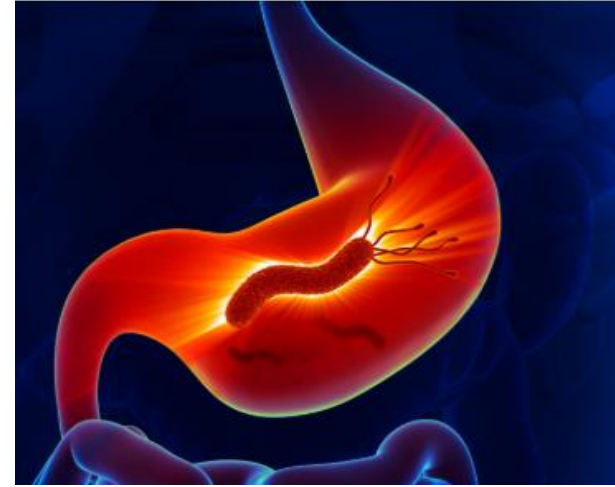
Causes infectieuses

- **Bactéries**

- **Hélicobacter Pylori**

HLD légère à modérée, lésions associées possibles (duodénite, ulcère..)

Effet immunitaire d'une inflammation à distance (gastrite)



Biopsies antre-fundus:

Etude histopathologique

Etude bactériologique (PCR, cultures)+++

Augmenter la sensibilité de détection

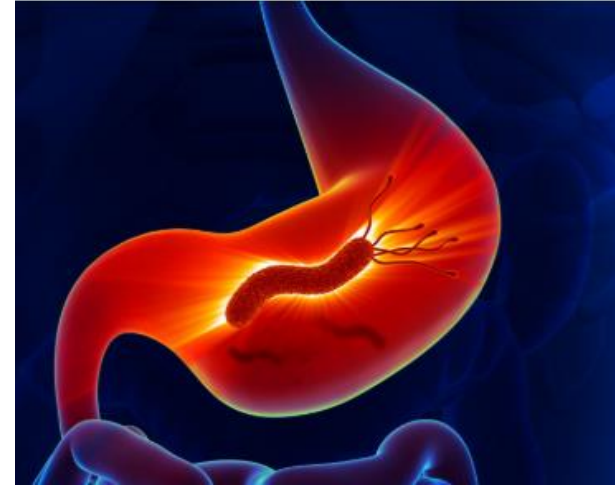
Causes infectieuses

- **Bactéries**

- **Hélicobacter Pylori**

- Après éradiation:**

- ✓ Diminution progressive de l'HLD, jusqu'à normalisation (quelques mois)
 - ✓ Si persistance → Rechercher autre cause de l'HLD



Causes infectieuses

Tropical Sprue

- **Sprue Tropicale**

- ✓ Contexte: **Zones tropicales** (séjour prolongé): caraïbes, Inde, Sud-Est de l'Asie
- ✓ Diarrhée chronique, perte de poids, carences nutritionnelles
- ✓ Infection intestinale chronique, facteurs environnementaux
- ✓ **Agent pathogène souvent non trouvé** (bactéries?)
- ✓ Atrophie villositaire +/- Hyperlymphocytose intra-épithéliale (iléon++)





- **SIBO (Small Intestinal Bacterial Overgrowth)**

- ✓ Augmentation du **nombre de bactéries** dans l'intestin grêle
 $>10^5$ – 10^6 bactéries/mL
- ✓ Mécanisme: Migration excessive des **bactéries coliques commensales**

- **Gram négatif coliformes** (E. coli, Klebsiella)
- **Anaérobies** (Bacteroides, Clostridium)

➡ **Dysbiose de l'intestin grêle**

Cause liée au microbiote intestinal

- **SIBO** (**S**mall **I**ntestinal **B**acterial **O**vergrowth)

- ✓ Augmentation du nombre des lymphocytes intraépithéliaux
- ✓ Atrophie villositaire modérée
- ✓ Inflammation de la muqueuse

➔ **Réversibles après traitement**



Causes infectieuses

- **Parasites**

Giardia lamblia (ou duodenalis)

- ✓ Parasite cosmopolite
- ✓ **Transmission:** oro-fécale (ingestion de kystes)
- ✓ **Prévalence:** entre 4 et 42 % (pays en voie de développement)
- ✓ **Les groupes à risque:** les enfants, les personnes immunodéprimées (déficit primitif en immunoglobulines)



Causes infectieuses

• Parasites



Giardia lamblia (ou duodenalis)

✓ Parasite

✓ Trans

✓ Préva

✓ Les gr

primitif

- Recherche **parasite** sur biopsies, EPS

- Recherche **immunodéficience:**

- Sérologie VIH

- Dosage pondéral des Ig: IgA, IgM, IgG (DICV)

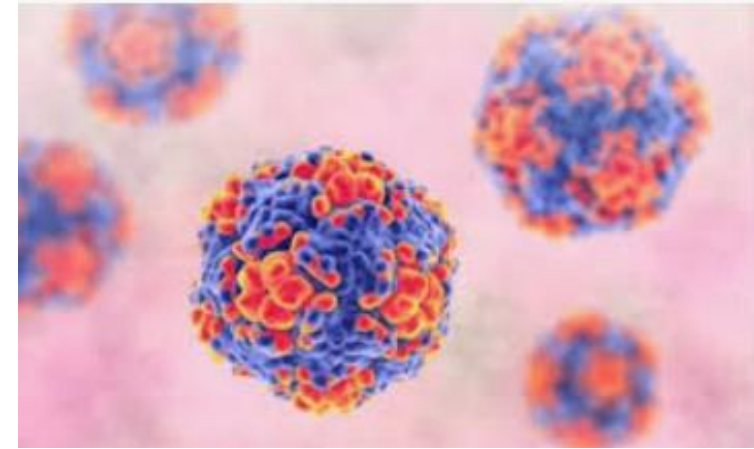
nées (déficit

Causes infectieuses

- **Virus**

- ✓ Virus entériques (entérovirus, le norovirus, le rotavirus)
- ✓ Immunodéprimés (transplantés rénaux sous immunosuppresseurs, DICV)
- ✓ Diarrhée, amaigrissement

➔ **Diagnostic: PCR (biopsies, selles)**



Causes iatrogènes

- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

- ✓ prise répétée
- ✓ Duodénite + LIE ↑

- **Sartans:** inhibiteurs récepteurs angiotensine II

- ✓ Atrophie villositaire + LIE ↑

- **Immunothérapies anti-tumorales**

- ✓ Anticorps anti-PD-1
- ✓ Infiltration lymphoplasmocytaire du chorion
- ✓ Atrophie villositaire + LIE ↑



Marthey L et al. Olmesartan-associated enteropathy: results of a national survey.

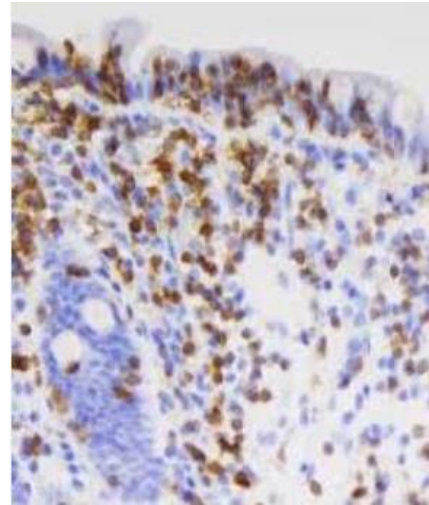
Aliment Pharmacol Ther. 2014

Collins Met al. Inflammatory gastrointestinal diseases associated with PD-1 blockade antibodies. Ann Oncol 2017

Lymphoproliférations intestinales

- **La sprue réfractaire**

- ✓ persistance de symptômes et/ou de signe de malabsorption, avec persistance d'une AV malgré un RSG
- ✓ Type 1: population polyclonale, phénotype CD3/CD8 normal
- ✓ Type 2: réarrangement clonal lymphocytaire T, CD8 (-), présence aberrante de CD3 intracytoplasmique
 - ➡ Transformation en **Lymphome T de haut grade (EATL)**



Lymphoproliférations intestinales

- **La lymphoprolifération indolente à petites cellules:**

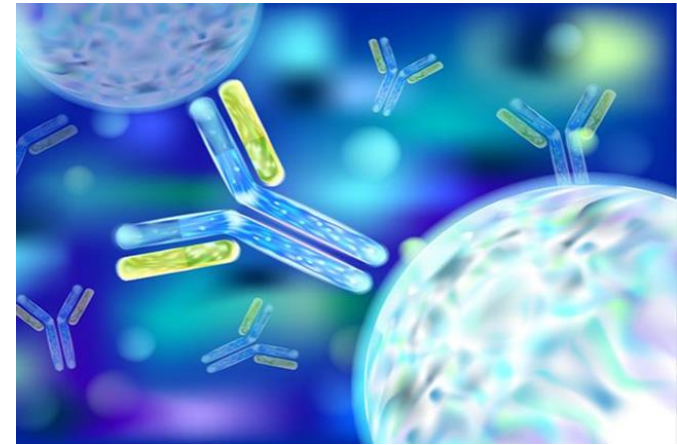
- ✓ prolifération clonale, lente
- ✓ lymphocytes matures, le plus souvent de petite taille, CD4+, trou phénotypique
- ✓ Dg (+): IHC, cytométrie de flux, clonalité

- **Enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) de type I**

- ✓ associé à la maladie cœliaque
- ✓ le plus fréquent des lymphomes intestinaux primitifs

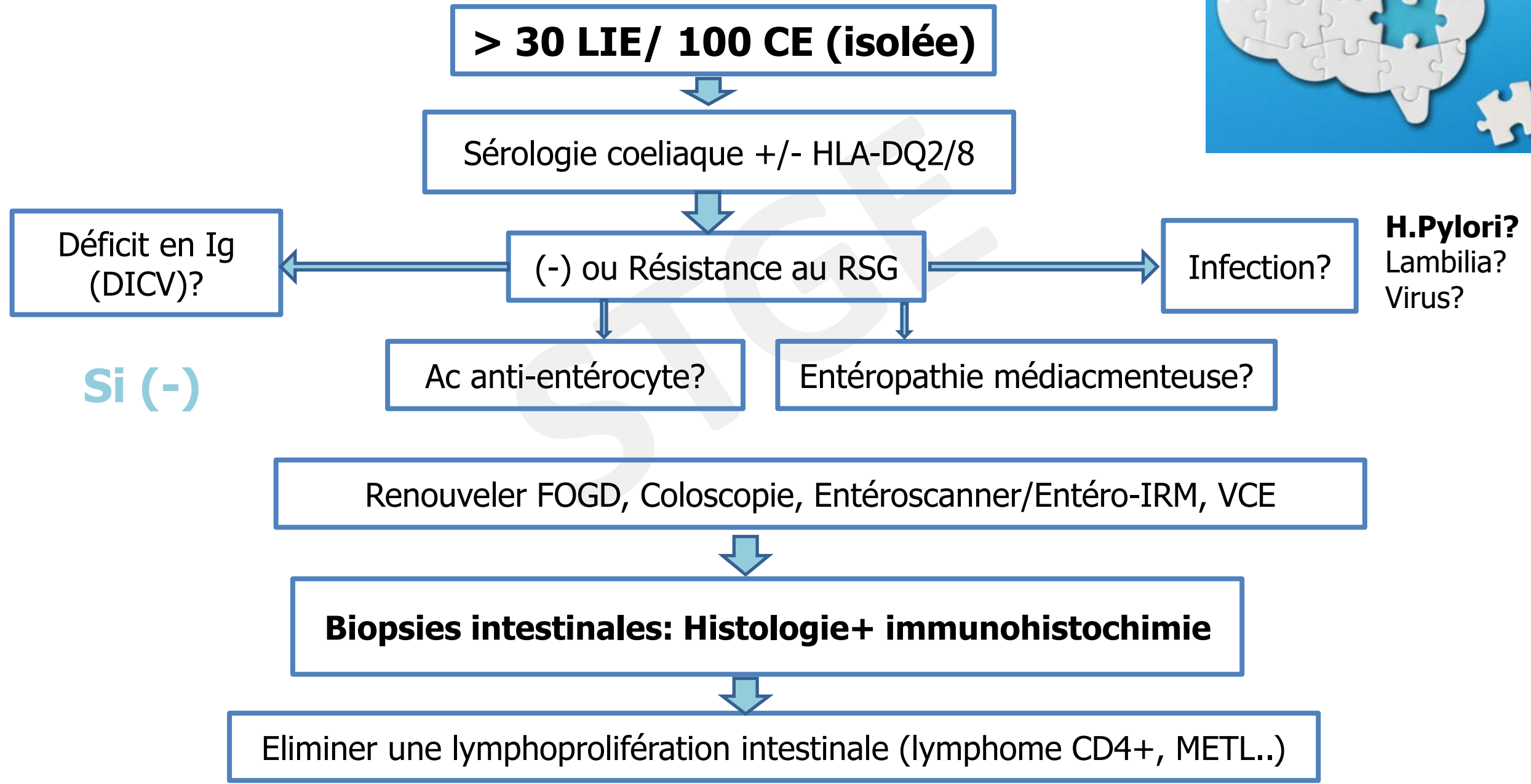
- **Enteropathy-associated T-cell lymphoma (EATL) de type 2**

- ✓ Prolifération monomorphe de lymph CD3+, CD8+/-, TCRαβ+/-, CD57-, CD4-, CD5-
- ✓ pas de lien prouvé avec une maladie cœliaque

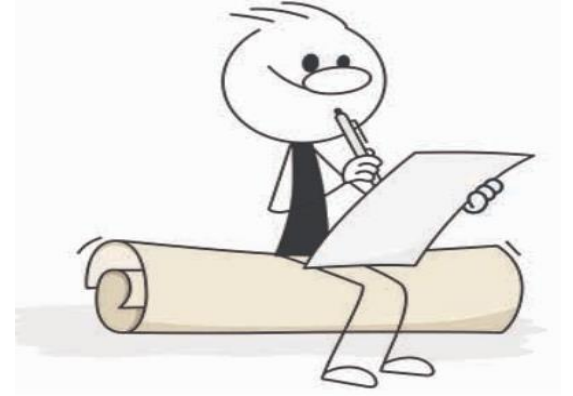


Démarche Diagnostique





Take Home Messages



- En dehors de la maladie coeliaque, toute hyperlymphocytose duodénale nécessite une **recherche étiologique systématique**, en premier lieu **infectieuse** (H. pylori, lambliaze).
- Elle peut s'intégrer dans des pathologies **inflammatoires** ou **immunologiques** (Crohn, entéropathies auto-immunes, déficit immunitaire commun variable)
- En l'absence d'étiologie évidente, une **exploration digestive** complète avec **biopsies étagées** est indiquée.