

Histologie du tissu sanguin

2018-2019

La moelle osseuse hématopoïétique et le thymus sont des **organes lymphoïdes primaires** ou centraux qui permettent la formation et l'éducation des lymphocytes. Après leur maturation, les lymphocytes migrent vers le **tissu lymphoïde secondaire** où ils rencontrent les antigènes, s'activent et prolifèrent. On trouve ce tissu dans les ganglions lymphatiques, la rate et les formations lymphoïdes associées aux muqueuses.

1 La moelle osseuse hématopoïétique

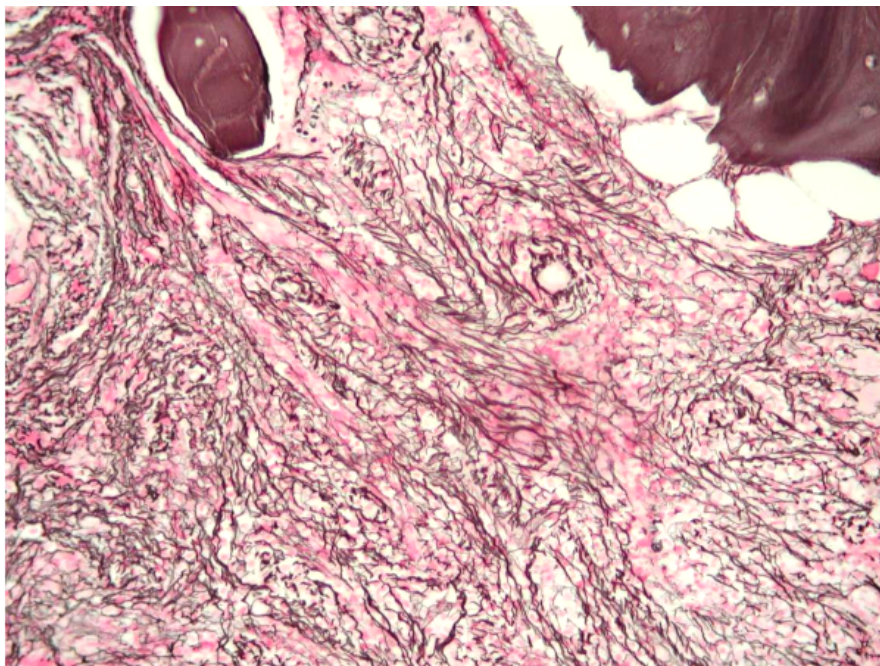
La moelle osseuse hématopoïétique est un organe lymphoïde primaire ou central.

1.1 Élément de charpente

Il s'agit des constituants structurants et nutritifs. Le **stroma médullaire** regroupe la matrice extracellulaire et les cellules de soutien et nouricières. La moelle est aussi richement vascularisée.

1.1.1 Matrice extra cellulaire

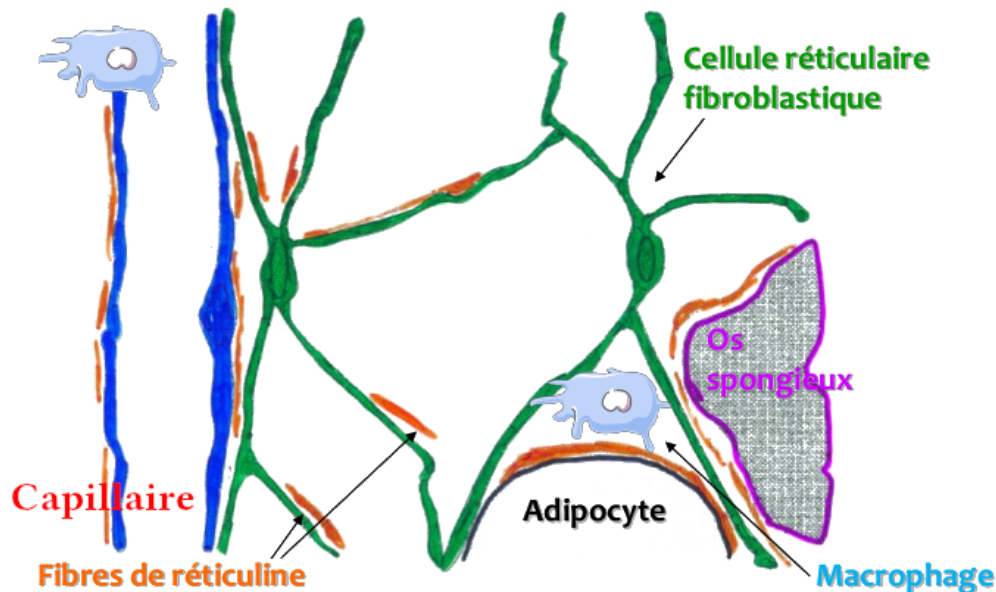
Elle est constituée très majoritairement d'un réseau tridimensionnel de fibres de réticuline (collagène de type III) rattaché au travées osseuses qui délimitent des loges entre lesquelles s'accrochent les cellules hématopoïétiques.



Les fibres de réticuline sont visibles en imprégnation argentique

On y trouve aussi des composants non fibrillaires : fibronectine, laminine, vitronectine, thrombospondine qui ont un rôle dans la fixation des structures, et qui permettent de capter certaines cytokines et facteurs de croissance.

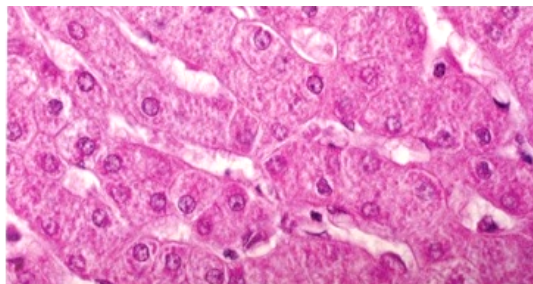
1.1.2 Les cellules du stroma



- Les **cellules réticulaires fibroblastiques** sont des cellules de soutien. Elles ont la forme de grandes cellules étoilées avec des longs prolongements cytoplasmiques qui les relient les unes aux autres, formant un réseau à mailles larges ou s'insèrent les cellules hématopoïétiques. Elles élaborent également les molécules de la MEC et permettent la synthèse de facteurs de croissance hématopoïétique.
- Les **adipocytes** sont en quantité inversement proportionnelle à la cellularité myéloïde. Ils sécrètent des acides gras et des esters de cholestérol nécessaires à la synthèse des membranes des cellules et des facteurs de croissance nécessaire à la maturation des cellules hématopoïétiques.
- Les **macrophages** ont un rôle dans l'hémolyse physiologique. Ils permettent le recyclage du fer vers les îlots érythroblastiques (l'essentiel du fer nécessaire à la synthèse d'hémoglobine vient du recyclage). Ils se situent proches des capillaires sinusoides pour jouer leur rôle d'épuration des cellules ou proche d'un centre érythroblastique où ils sont nécessaires à la formation des érythroblastes.
- Des **cellules osseuses** se trouvent dans les travées osseuses.

1.1.3 Le réseau vasculaire

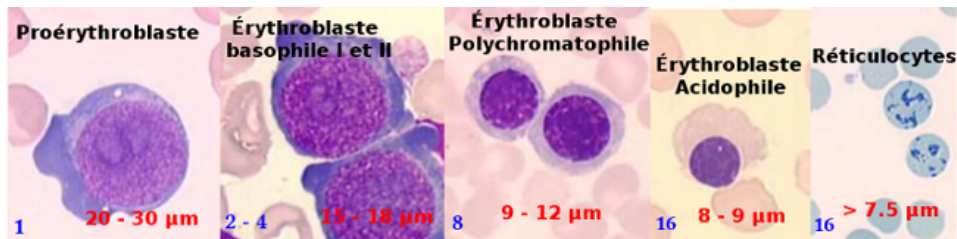
Il est très développé au niveau de la moelle osseuse hématopoïétique. Il est constitué de capillaires sinusoides qui assurent la nutrition, l'oxygénation, la production et le passage de facteurs de croissance et la libération des cellules hématopoïétiques matures.



Les **capillaires sinusoides** sont des capillaires discontinus : ils sont constitués d'une seule couche de cellule endothéliales, imparfaitement jointives (jonction lâches) reposant sur une membrane basale discontinue. Ils sont entourés de cellules réticulaires adventicielles qui contrôlent le calibre des capillaires.

1.2 Les cellules hématopoïétiques

1.2.1 Lignée érythroblastique

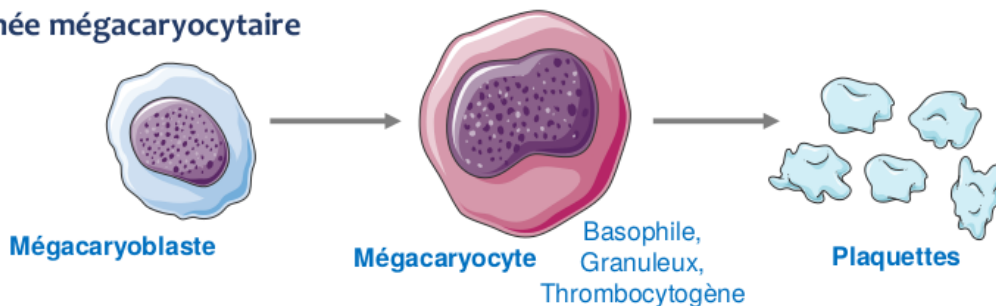


L'**hémoglobine** est synthétisée petit à petit durant la maturation, alors que le **noyau se condense** au fur et à mesure et finit par être expulsé hors de la cellule. L'érythroblaste acidophile possède un noyau picnotique qu'il expulse pour devenir un réticulocyte qui passe 24h dans la moelle puis 24h dans le sang avant de devenir un **érythrocyte**, dernier stade de maturation de cette lignée.

Les réticulocytes peuvent être différenciés des érythrocytes grâce à la coloration au **bleu de crésyl brillant** qui montre les quelques ARNr qui subsistent dans ces cellules.

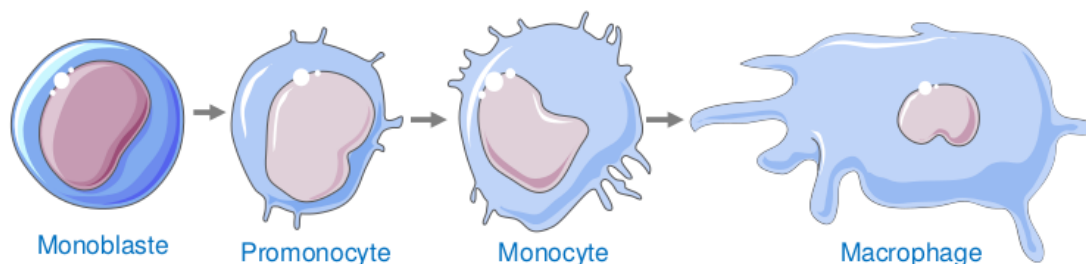
1.2.2 Lignée mégacaryocytaire

Lignée mégacaryocytaire



Il y a augmentation de la taille de la cellule au fur et à mesure de la différenciation : l'**endomitose** permet la duplication du noyau sans division cellulaire. Le **mégacaryocyte thrombocyto-gène** vient au contact de la paroi d'un capillaire où il émet des **prolongements cytoplasmiques** entre les cellules endothéliales qui se fragmentent et passent dans la circulation.

1.2.3 Lignée monocytaire



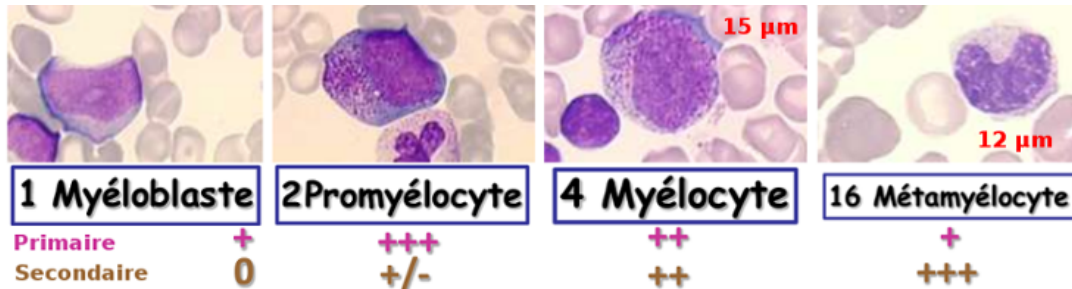
Dans la circulation sanguine on trouve des monocytes qui se différencient en **macrophages** (terme générique) en passant dans les tissus. La lignée monocytaire donne plus précisément :

- Des **histiocytes** dans le tissu conjonctif

- Des **macrophages** dans la rate et les cavités pleurales, péritonéale ou péricardique
- Les macrophages alvéolaires des poumons
- Les **microgliocytes** du système nerveux central
- Les **ostéoclastes** dans l'os
- Les **cellules de Kupffer** du foie

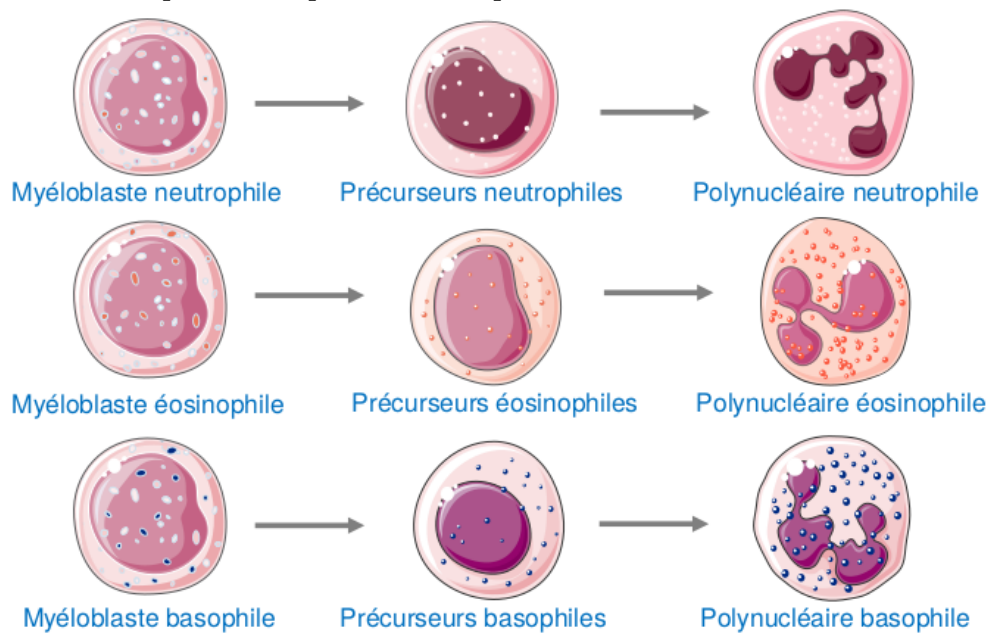
1.2.4 Lignées granuleuses

Le **myéloblaste**, cellule souche multipotente, se différencie pour donner 16 polynucléaires.

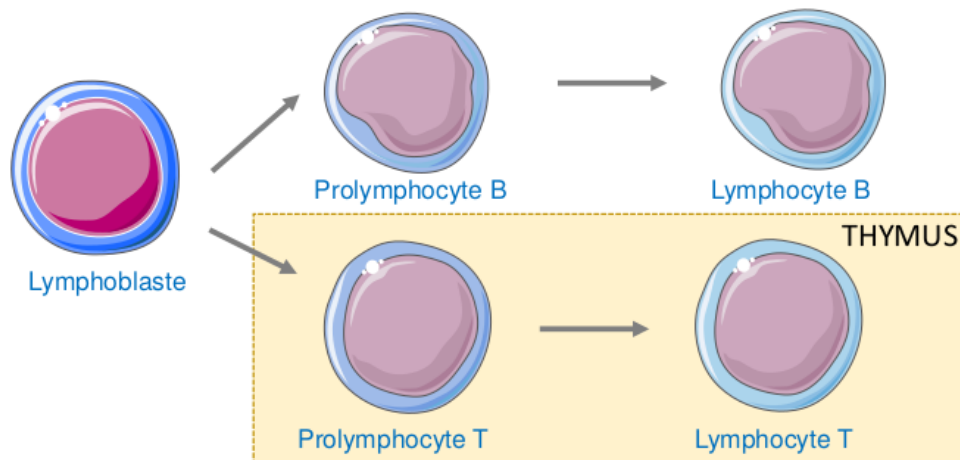


Cellules de la lignée granuleuse et leur contenu en granulations primaires et secondaire

On distingue les granulations secondaires à partir du stade **myélocyte**, ce qui permet de différencier les précurseurs neutrophiles, basophiles et éosinophiles.



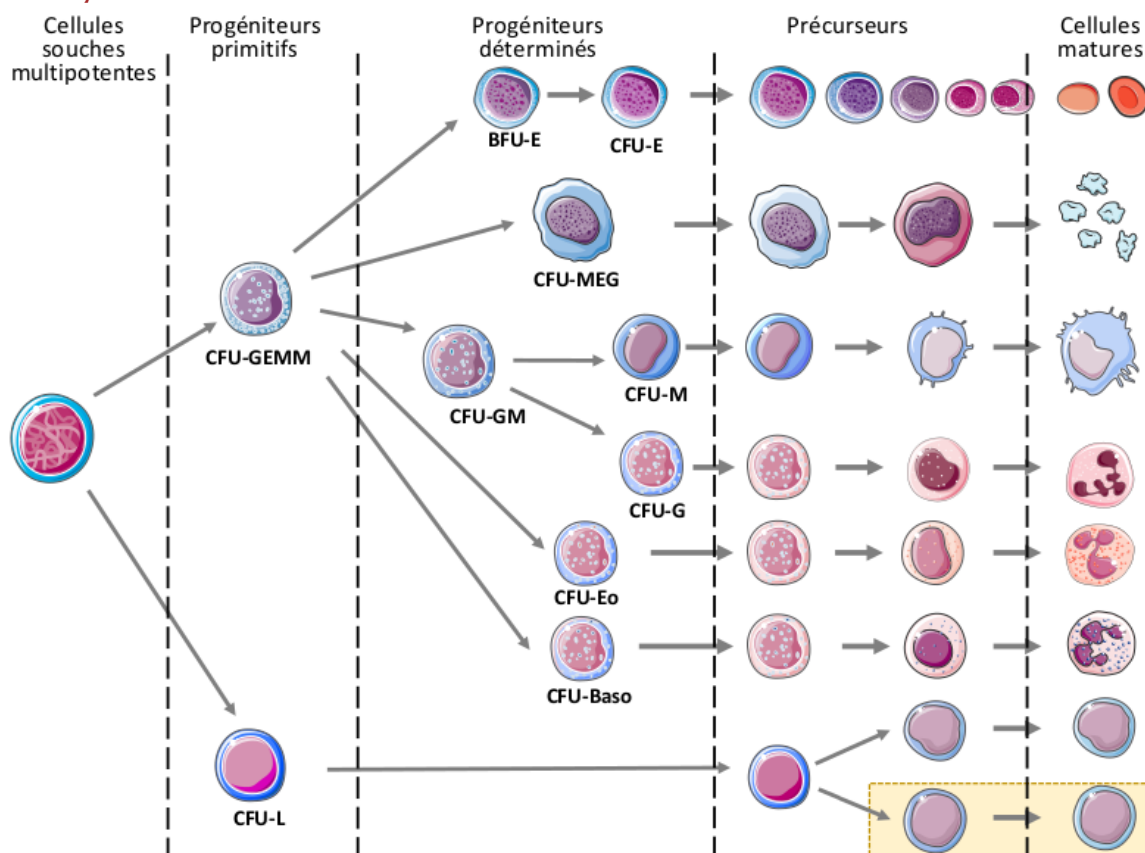
1.2.5 Lignée lymphocytaire



La cellule la plus immature de la lignée est le lymphoblaste, elle se différencie jusqu'à donner des lymphocytes B. *La formation et la différenciation des lymphocytes T se fait dans le thymus.*

Dans la moelle osseuse hématopoïétique, les lymphocytes acquièrent le **phénotype B** avec expression de marqueurs de membranes Cd20, réarrangement des chaînes d'immunoglobulines et présentation d'IgM ou IgD à leur surface. Ils deviennent matures et naïfs, puis ils migrent vers les organes lymphoïdes périphériques/secondaires, où ils pourront éventuellement rencontrer un antigène.

1.2.6 Synthèse



L'hématopoïèse permet produit environ 10^{13} cellules sanguines par jour qui rejoignent la circulation

à travers dans les capillaires sinusoides de la moelle hématopoïétique (phénomène appelé **diabase**).

2 Le thymus

2.1 Introduction



Le thymus est un organe lymphoïde primaire lympho-épithélial. Il est constitué d'un tissu de soutien épithélial accueillant les lymphocytes. Il est situé au niveau du médiastin antéro-supérieur, à l'arrière du manubrium sternal et en avant des vaisseaux de la base du cœur. Sa fonction est la production de lymphocytes T matures naïfs et l'éducation de ces lymphocytes T :

- acquisition de l'immunocompétence : reconnaissance de l'antigène.
- mise en place l'immunotolérance : les lymphocytes ne déclenchent pas de réaction immunitaire au contact du « soi ».

2.1.1 Origine embryologique

Le thymus provient de cellules qui prolifèrent dans les 3èmes poches branchiales. Elles migrent vers la 5ème semaine de développement pour atteindre le médiastin antéro-supérieur. La prolifération et la migration se fait à droite et à gauche à la 7ème semaine formant le thymus bilobé, réunion du lobe droit et lobe gauche.

Le thymus est ensuite colonisé par les lymphocytes à la 9ème semaine de développement.

2.1.2 Variations morphologiques

Le thymus fait environ 15g à la naissance où il traverse une période très active. Il se développe jusqu'à la puberté, où il fait environ 40g puis il involue : des adipocytes colonisent petit à petit le thymus. Il pèsera moins de 10g chez le vieillard.

Il peut y avoir des variations morphologiques dues au stress. La sécrétion de glucocorticoïdes entraîne une involution du thymus par apoptose massive des cellules thymiques. Les rayonnements ionisants peuvent induire des lésions de l'ADN et donc créer une involution plus importante du thymus par destruction des cellules.

2.2 Structure histologique

2.2.1 Structure générale

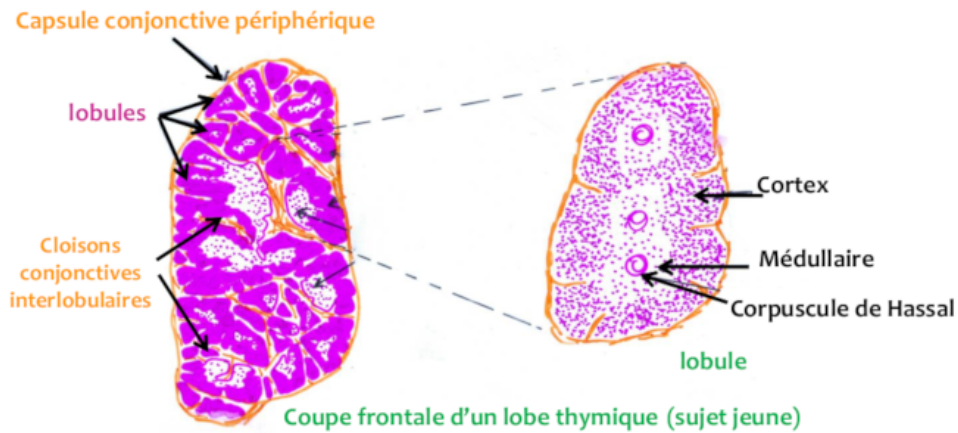
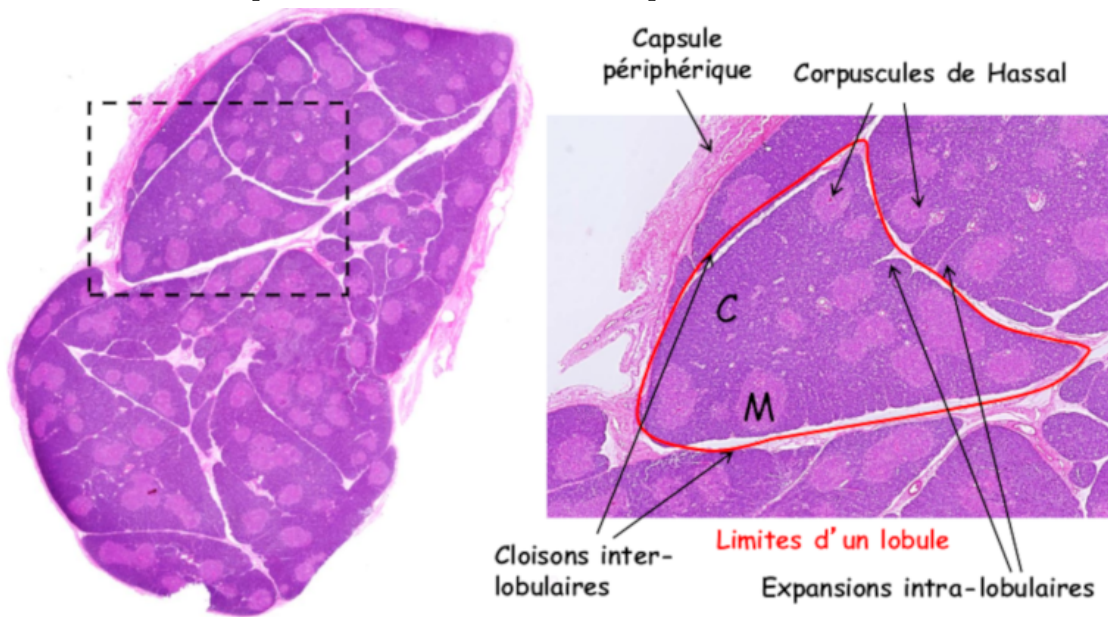


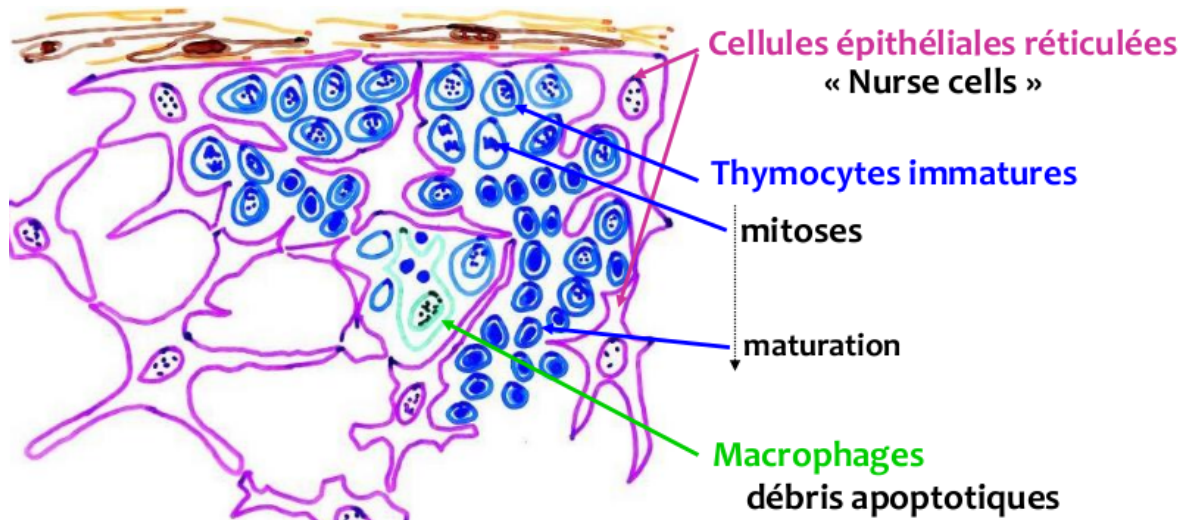
Schéma d'un lobe thymique chez un sujet jeune (peu d'adipocytes)

Le thymus est constitué de deux lobes reliés entre eux par du tissu conjonctif. Ils sont entourés d'une capsule conjonctive périphérique prolongée par des travées appelées cloisons conjonctives interlobulaires, elles délimitent des lobules qui sont des unités structurales. A l'intérieur du lobule, les cloisons conjonctives inter-lobulaires émettent des petites travées, les expansions intra-lobulaires. Les lobules sont structurés en 2 parties :

- La partie périphérique dense, foncée et basophile (présence de lymphocytes) : le cortex.
- La zone centrale plus claire (nombreuses cellules épithéliales) : la médullaire.

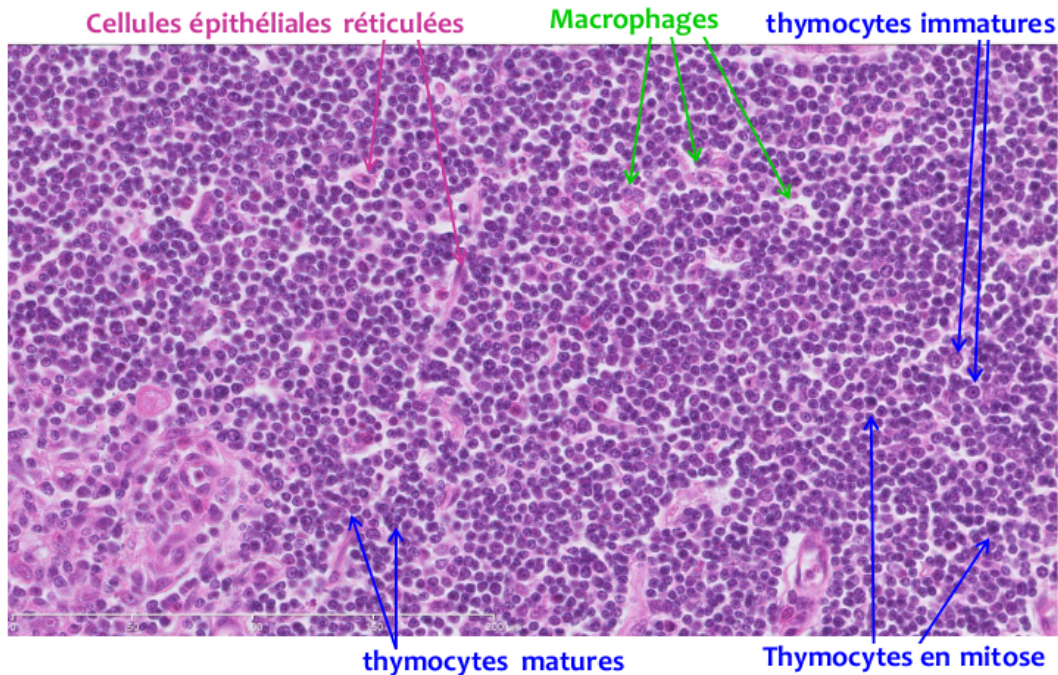


2.2.2 Cortex lobulaire

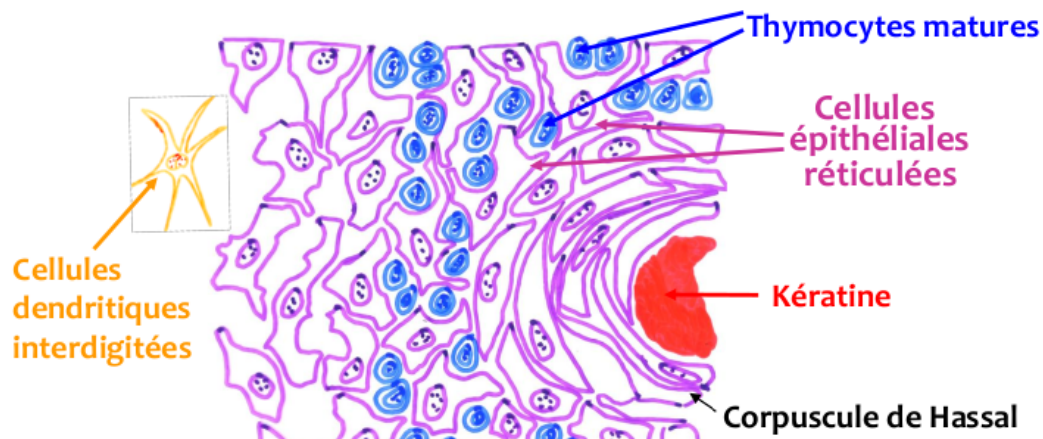


C'est la zone la plus périphérique du lobule qui se trouve juste sous la capsule conjonctive. Il est constitué de 3 types de cellules :

- Les **cellules épithéliales réticulées**, cellules étoilées d'origine ectoblastique. Elles ont un noyau volumineux et un cytoplasme étendu. Leurs prolongements sont fins et importants et permettent de former un réseau entre lesquels se mettent les thymocytes. Ces cellules ont un rôle important dans la maturation des thymocytes via des contacts cellulaires. C'est pour cela que parfois ces cellules du cortex sont appelées « nurse cells ». Sur une coupe histologique elles sont masquées par les thymocytes.
- Les **thymocytes** sont les cellules hématopoïétiques qui donnent naissance aux lymphocytes T. Dans le cortex le plus périphérique se trouvent les thymocytes les plus immatures, qui migrent vers la médulla au fur et à mesure de la maturation. Les thymocytes les plus immatures sont de grande taille, avec un cytoplasme abondant, basophile, un noyau nucléolé. Puis au long de leur maturation ils deviennent plus petits, leur cytoplasme réduit et leur noyau se densifie en se rapprochant de la médulla.
- Les **macrophages** sont des cellules de l'immunité dont la fonction est d'éliminer les déchets. Ils s'occupent des thymocytes dont la maturation n'a pas abouti et qui sont entrés en apoptose. Ce sont de grandes cellules avec un cytoplasme abondant.



2.2.3 Médullaire du lobule



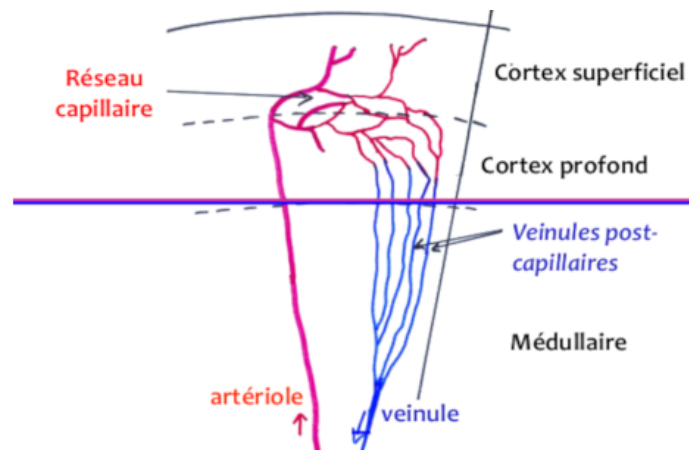
On y retrouve quasiment les mêmes types de cellules mais en proportions différentes :

- Les **cellules épithéliales réticulées médullaires** deviennent majoritaires, et elles ont une origine entoblastique, différente des cellules du cortex. Elles sont plus étalées avec des prolongements cytoplasmiques plus épais plus abondants. C'est pour ça que la médullaire est plus claire.
- Les **thymocytes** sont matures et moins nombreux qu'au niveau du cortex.
- Les **cellules dendritiques interdigitées** sont des cellules présentatrices d'antigène d'origine monocytaire. Elles possèdent un noyau indenté, mais ne sont pas identifiables en coloration standard. On les met en évidence par immunohistochimie avec un anticorps spécifique.

Les **corpuscules de Hassal** sont composés de cellules épithéliales réticulées agencées en amas concentriques. Ils peuvent synthétiser de la kératine (très rose en hémalum-éosine) retrouvée au centre du corpuscule. Leur taille est très variable. Ce corpuscule est spécifique du thymus, mais son rôle est inconnu.

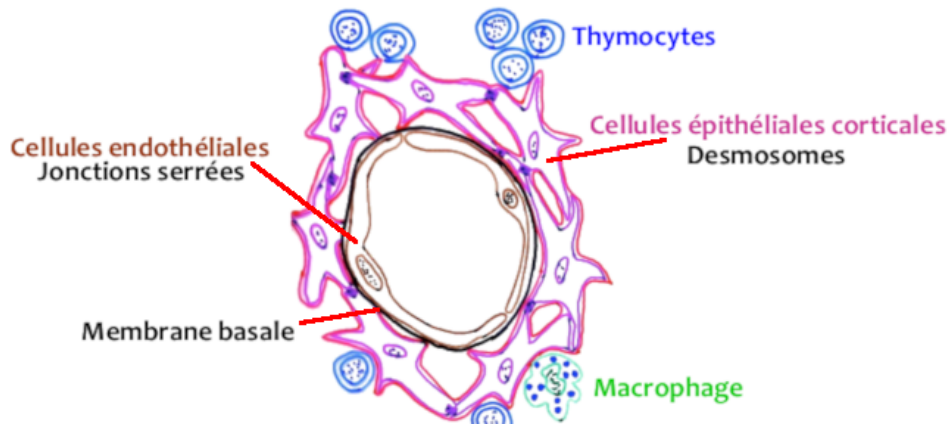


2.2.4 Vascolarisation



Les artérioles pénètrent dans le thymus en suivant le trajet des travées fibreuses émises par la capsule. Le sang ne pénètre dans le tissu thymique à proprement parler qu'au niveau de la médullaire. L'artériole traverse l'ensemble de la médullaire, rejoint le cortex où elle forme un réseau capillaire très développé. Les capillaires se rejoignent pour former les veinules post-capillaires au niveau de la jonction cortico-médullaire. Ces veinules confluent et prennent le même chemin que les artérioles mais en sens inverse. Elles sont dites à endothélium haut (cellules cubique plutôt que pavimenteuses), ce qui est un marqueur du passage des thymocytes matures à travers la paroi endothéliale.

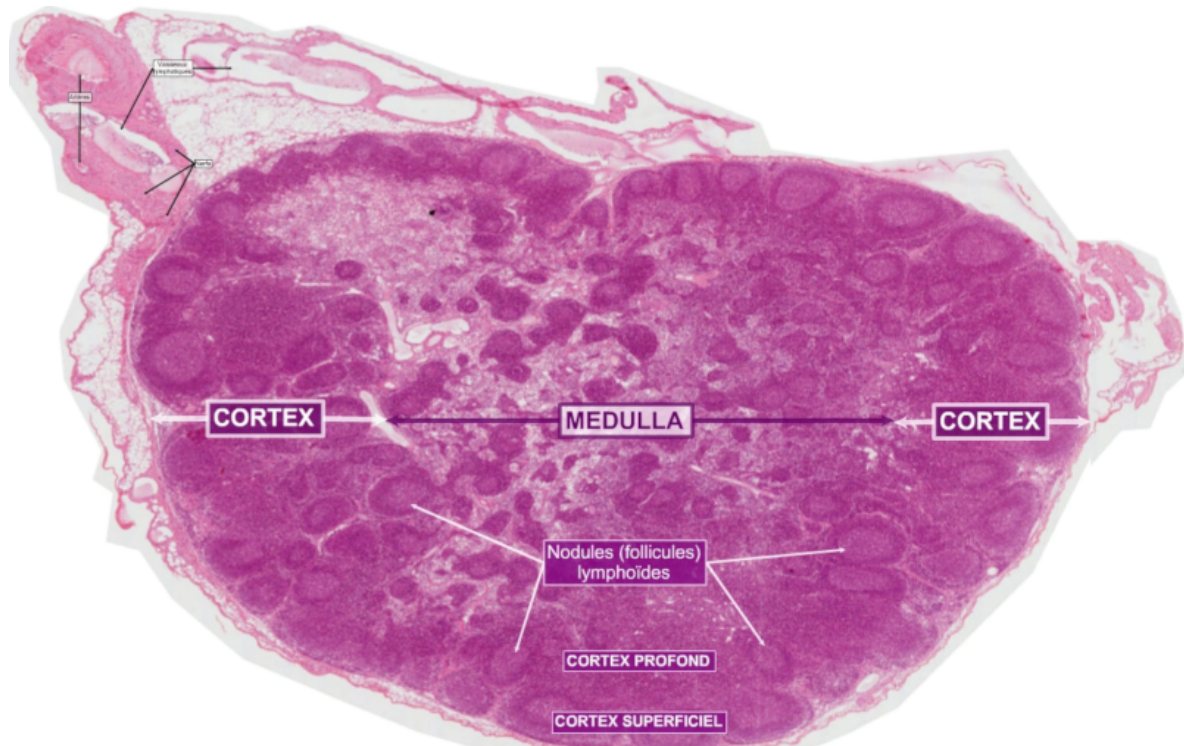
2.2.5 La barrière sang/thymus du cortex



Au niveau du cortex les capillaires sont continus, constitués d'une seule couche de cellules endothéliales reliées par des jonctions serrées reposant sur une membrane basale continue. Autour des capillaires on observe une gaine de cellules épithéliales corticales reliées entre elles par des jonctions de type desmosomes et entourées d'une membrane basale.

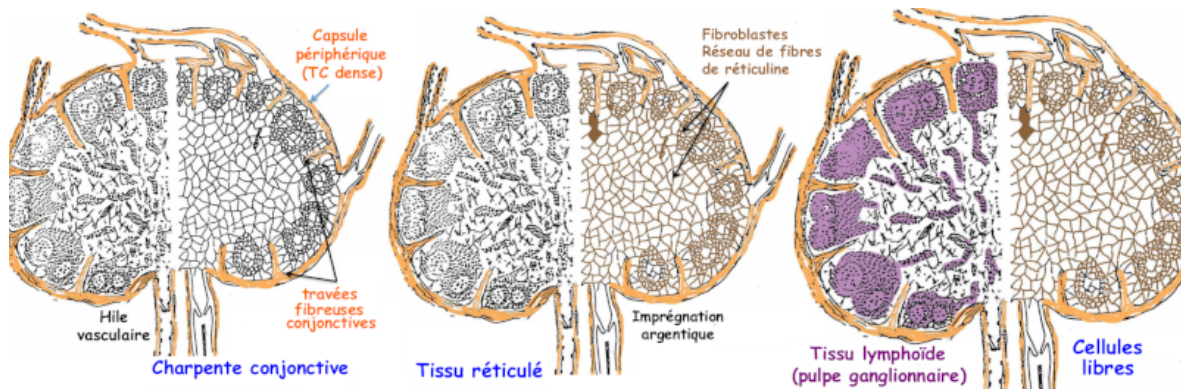
Cette double barrière permet de protéger la lymphopoïèse des lymphocytes T de toute stimulation antigénique par les antigènes du sang circulant.

3 Les ganglions lymphatiques



Les ganglions font partie des organes lymphoïdes secondaires, ils sont le siège de la réaction immunitaire entre les lymphocytes naïfs et les antigènes.

3.1 Éléments constitutifs



La charpente conjonctive

Le ganglion est entouré d'une capsule de tissu conjonctif dense qui permet l'arrivée des vaisseaux lymphatiques afférents. Cette capsule émet des travées conjonctives orientées vers le centre du ganglion, délimitant des lobules incomplets.

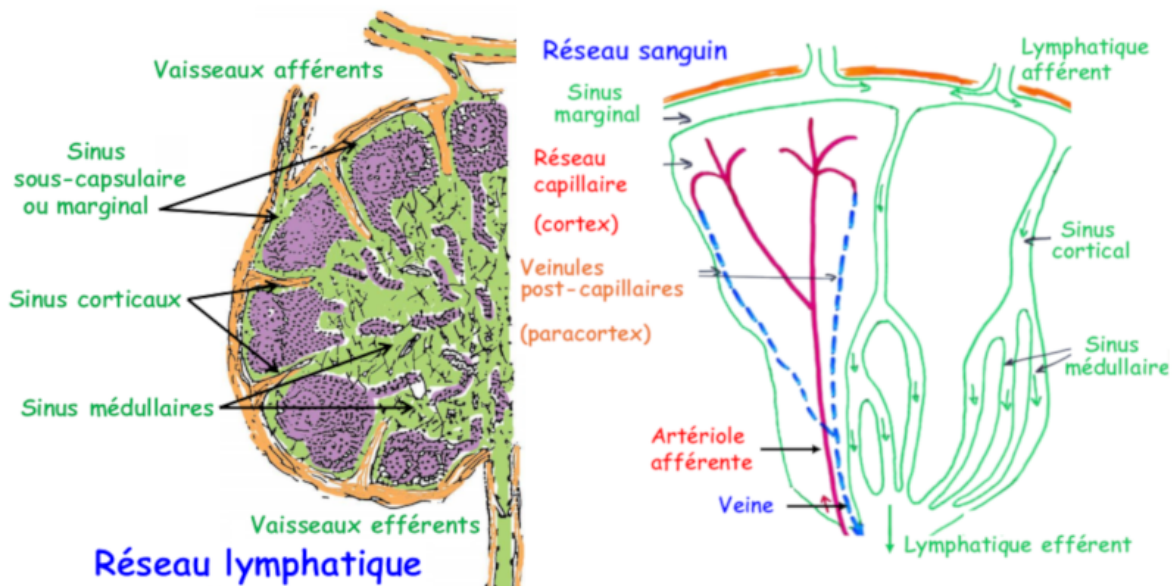
3.1.1 Tissu réticulé

Le tissu réticulé forme un réseau à mailles plus ou moins larges disposé dans tout le ganglion lymphatique en continuité avec la charpente conjonctive. Il est composé de fibroblastes et de fibres de réticuline synthétisées par les fibroblastes.

3.1.2 Cellules libres

Ces cellules colonisent l'ensemble du ganglion. Il y a des lymphocytes, des macrophages et des cellules présentatrices d'antigènes. Elles forment le tissu lymphoïde ou pulpe ganglionnaire.

3.2 Vascolarisation



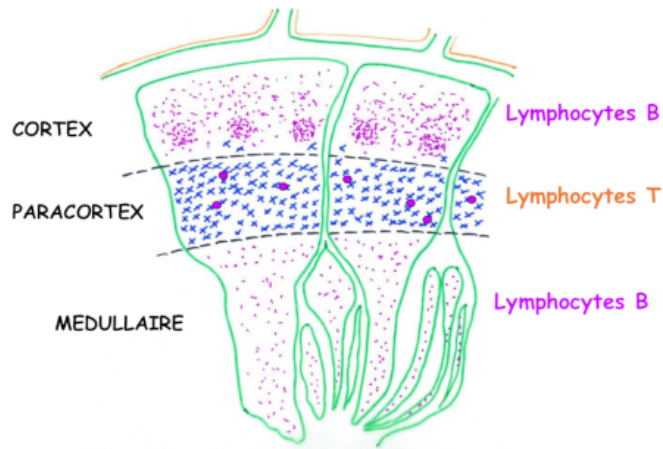
Le **réseau vasculaire lymphatique** est le réseau majoritaire. La lymphe pénètre le ganglion lymphatique par les vaisseaux lymphatiques afférents et se déverse au niveau du sinus sous-capsulaire (ou marginal) situé sous la capsule. Elle rejoint ensuite les sinus corticaux (en périphérie du ganglion suivant les travées conjonctives) puis les sinus médullaires, réseau de larges canaux lymphatiques

anastomosés et qui convergent vers le hile et ressort du ganglion par un ou deux vaisseaux lymphatiques efférents.

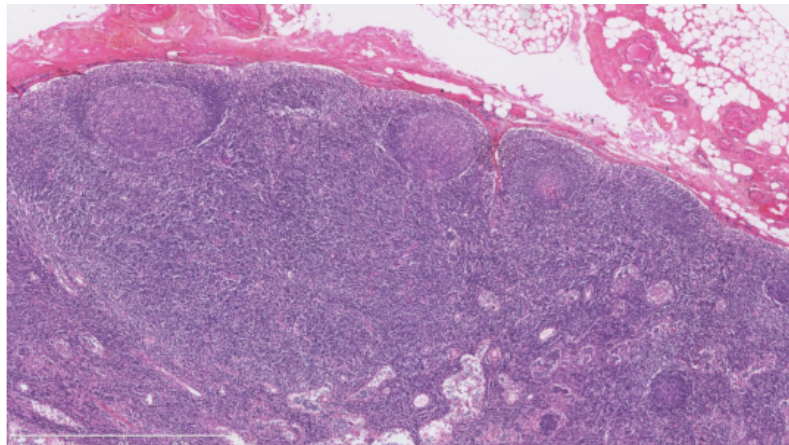
Les sinus lymphatiques ont une structure comparable aux vaisseaux, ils sont bordés par des cellules endothéliales peu jointives reposant sur une membrane basale discontinue.

L'artériole afférente du **réseau vasculaire sanguin** pénètre dans le ganglion par le hile et chemine à travers le ganglion vers le cortex où se développe un riche réseau capillaire. Les capillaires se rejoignent pour former les veinules post-capillaires à endothélium haut dans la zone du paracortex où les lymphocytes traversent la paroi vasculaire. Les veinules post-capillaires forment des veinules puis une veine qui sort du ganglion lymphatique par le hile.

3.3 Compartiments fonctionnels

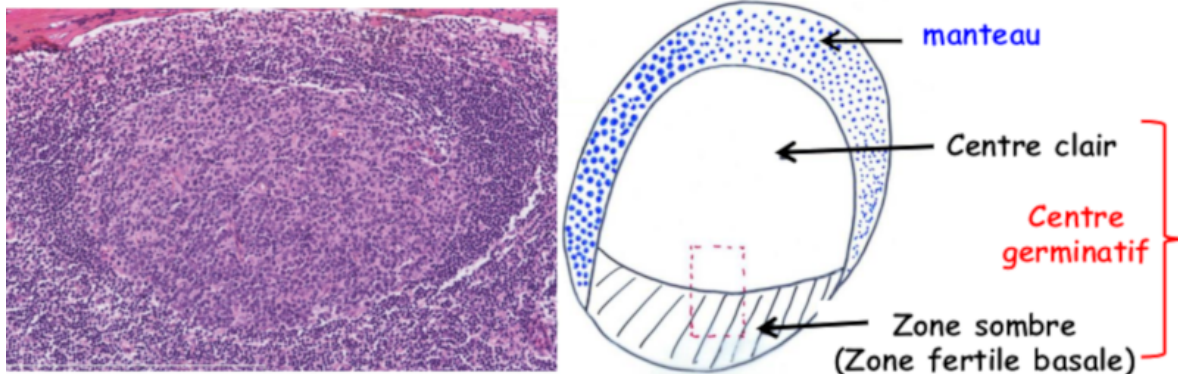


3.3.1 Cortex



Coupe du cortex d'un ganglion à faible grossissement

Les **follicules lymphoïdes primaires** sont des structures homogènes et arrondies au sein desquelles on retrouve de nombreux lymphocytes B (marqueur CD20) de petite taille non activés. En présence d'un antigène, les lymphocytes s'activent et prolifèrent : le follicule devient secondaire.

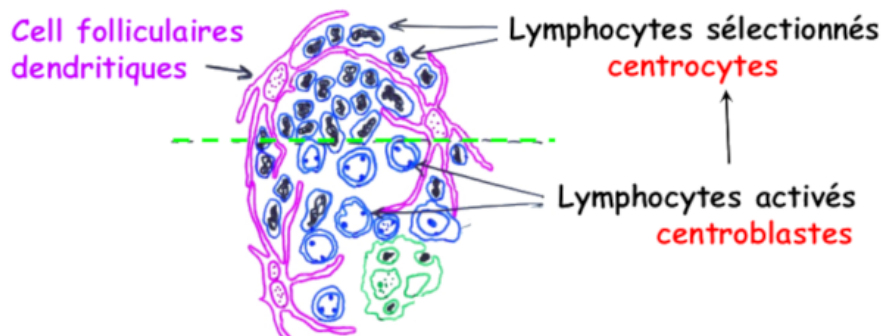


Les **follicules lymphoïdes secondaires** sont de plus grande taille et possèdent 2 zones distinctes :

- la **zone du manteau** forme une couronne externe foncée plus large au niveau de la capsule et plus fine en regard du paracortex. La zone du manteau est majoritairement constituée de lymphocytes B naïfs (non spécifiques de l'antigène) de petite taille. Ils expriment des immunoglobulines de surface de type IgM ou IgD. Cette zone possède également quelques lymphocytes B mémoires de petite taille.
- Le **centre germinatif** est constituée d'une **zone fertile basale** sombre, proche du paracortex et du **centre clair** entre la zone fertile et le manteau.

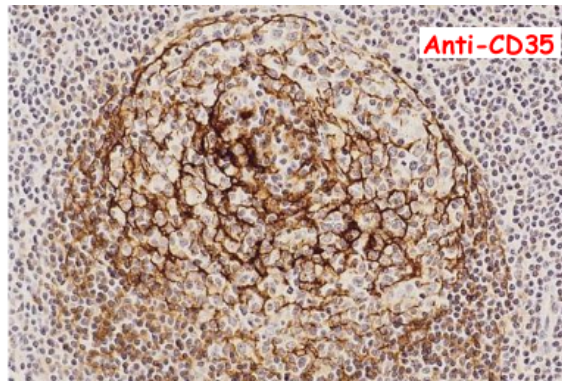
C'est le lieu de la **réaction immunitaire** avec prolifération et maturation des lymphocytes B sélectionnés par la réaction entre leurs immunoglobulines ayant une haute affinité pour un antigène qui leur a été présentés. On y observe également des **macrophages à corps tingibles** qui phagocytent les cellules en apoptose.

3.3.2 Sélection et différenciation des lymphocytes B dans le follicule secondaire



La réaction immunitaire se produit dans la **zone fertile basale**. Les lymphocytes B capables de reconnaître avec une haute affinité un antigène présenté s'activent et se différencient en **centroblastes** (augmentation de taille, noyau non clivé de 2 à 3 nucléoles) qui possèdent une très grande capacité de prolifération permettant ainsi le développement d'un clone lymphocytaire spécifique de l'antigène. Les centroblastes possèdent également un taux de mutation élevé au niveau du gène de l'immunoglobuline qui permet d'améliorer l'affinité pour l'antigène.

Ensuite les centroblastes migrent au niveau du **centre clair** et deviennent des **centrocytes**, cellules de plus petite taille avec un cytoplasme moins abondant et un noyau clivé et dense (« cellules clivées »). Les centrocytes interagissent avec les cellules dendritiques folliculaires présentatrices d'antigènes afin de sélectionner les clones avec la meilleure affinité.

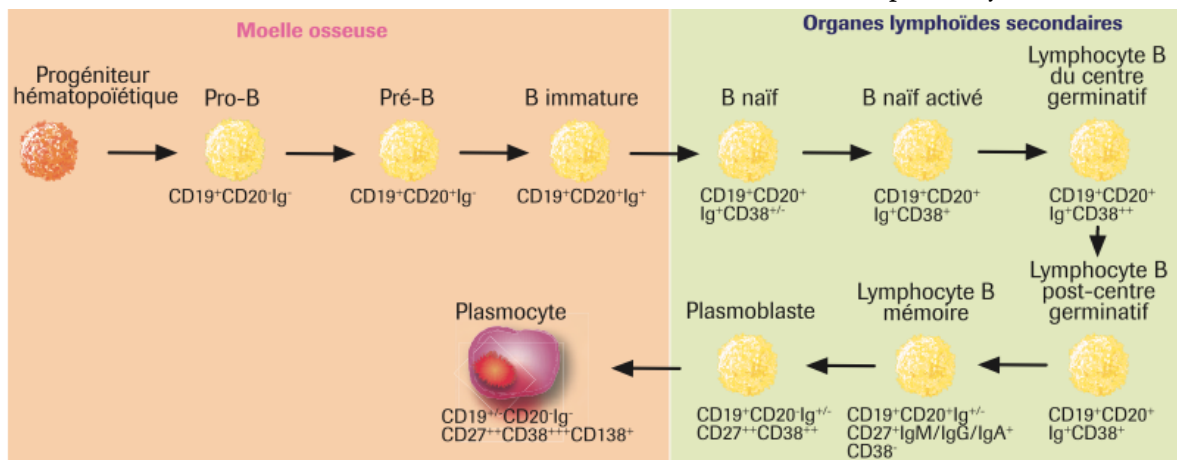


cellules
folliculaires
dendritiques

Les **cellules dendritiques folliculaires** proviendraient de cellules souches mésenchymateuses circulantes. Elles sont difficilement visibles, on utilise l'immunomarquage pour les mettre en évidence. Elles possèdent de longs prolongements qui leur permettent de se lier les unes aux autres au sein du follicule lymphoïde et de former un réseau. Cette structure permet d'améliorer la fonction de présentation d'antigènes et ainsi de prolonger la réponse immunitaire.

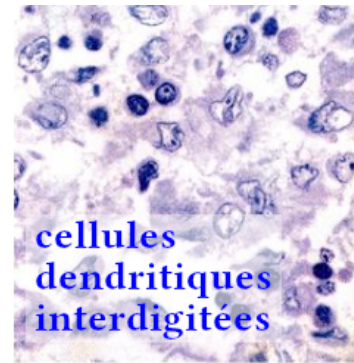
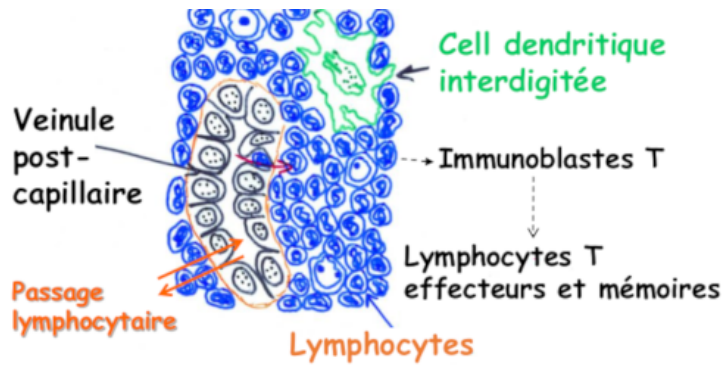
Les centrocytes non sélectionnés entrent en apoptose, les autres prennent plusieurs voies :

- certains redeviennent centroblastes de forte affinité
- certains forment les **lymphocytes B mémoire** et rejoignent la zone du manteau
- certains se différencient en **immunoblastes**, cellules de grande taille avec un cytoplasme abondant et basophile et un noyau volumineux avec un nucléole proéminent qui migrent dans les cordons médullaires où ils achèvent leur différenciation en plasmocytes



3.3.3 Paracortex

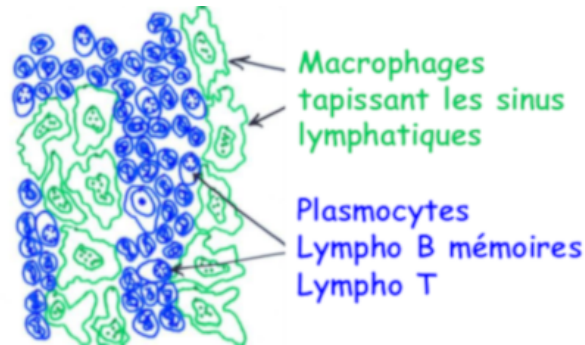
Le paracortex est situé entre le cortex et la médullaire, il est riche en **lymphocytes T** (marqueur CD3) organisés en plages diffuses et non en follicules. C'est le lieu d'activation des lymphocytes T grâce à des cellules présentatrices d'anticorps. Ces lymphocytes activés prolifèrent et se différencient pour former des **immunoblastes T**.



Les **cellules dendritiques interdigitées** sont les cellules présentatrices d'anticorps présentes dans le paracortex. Elles sont d'origine médullaire, elles possèdent un noyau indenté et on peut les mettre en évidence en immunohistochimie avec un anticorps anti-S100.

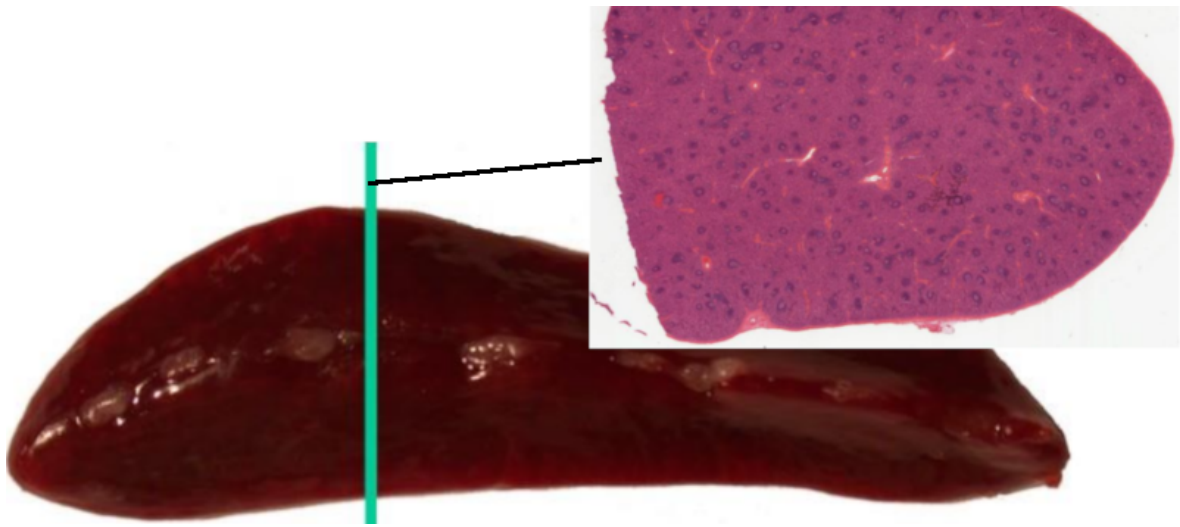
Cytologiquement on ne peut pas différencier les immunoblastes T et B.

3.3.4 Médullaire



Elle est constituée de cordons de lymphocytes (cordons médullaires) disposés entre les sinus lymphatiques médullaires. Les sinus lymphatiques médullaires sont des espaces larges bordés de cellules endothéliales et tapissés de macrophages qui possèdent surtout le rôle de cellules présentatrices d'antigènes. Elle contient majoritairement des lymphocytes B, des lymphocytes B mémoires, mais aussi des plasmocytes et quelques lymphocytes T.

4 La rate



On observe à l'œil nu une zone rouge appelée pulpe rouge et des petits points blancs constituant la pulpe blanche. Au microscope avec une coloration à l'hémalun éosine, la pulpe rouge apparaît rosée et la pulpe blanche apparaît plus foncée avec des petits points violacés basophiles.

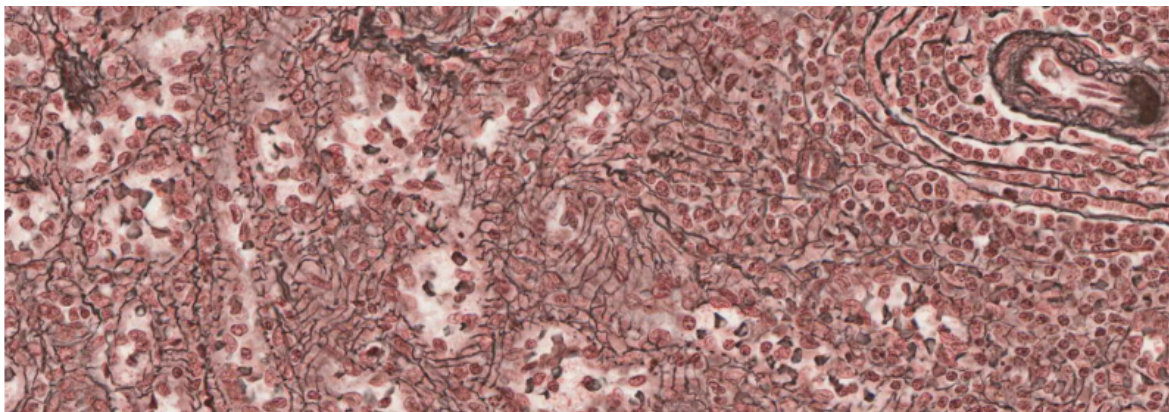
4.1 Eléments constitutifs

4.1.1 Charpente fibreuse conjonctive dense



La rate est entourée d'une capsule conjonctive fibreuse fine et très dense qui émet des petites travées fibreuses vers l'intérieur de l'organe.

4.1.2 Tissu réticulé



Un tissu réticulé est en continuité de cette charpente fibreuse. Il forme une trame de réticuline, réseau à maille plus ou moins large disposé dans toute la rate et synthétisé par des fibroblastes. Cette trame est visible par imprégnation argentique (les fibres apparaissent en brun).

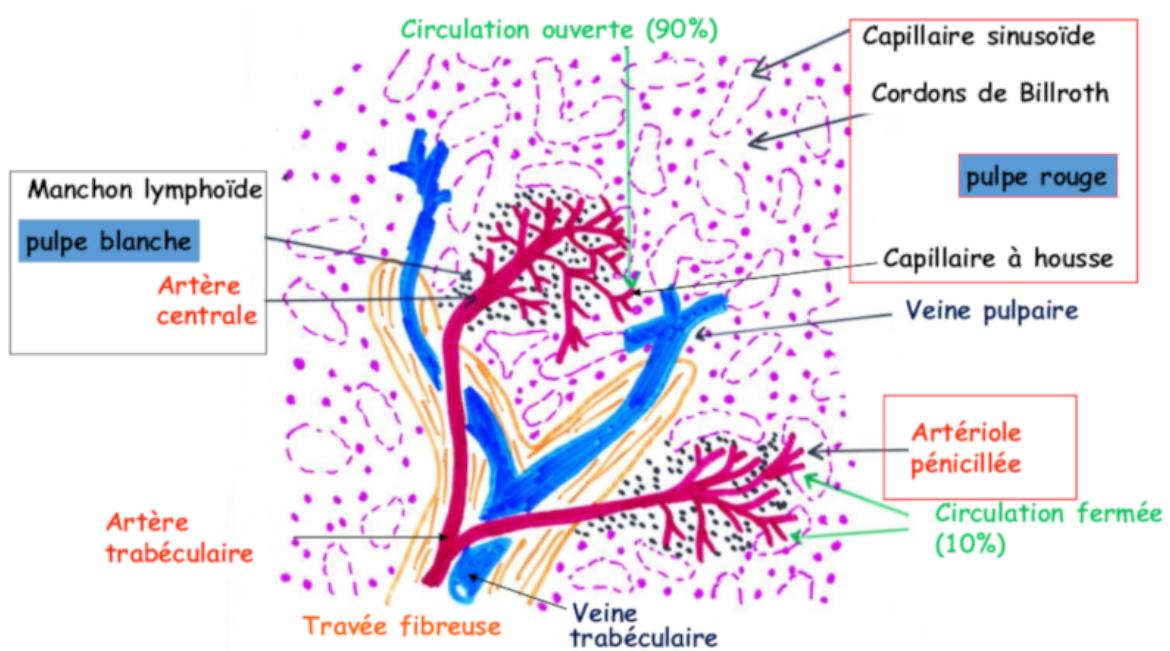
4.1.3 Capillaires sinusoides

On observe de très nombreux capillaires sinusoides à paroi discontinue, composés de cellules endothéliales peu jointives reposant sur une membrane basale discontinue facilitant ainsi les échanges cellulaires.

4.1.4 Cellules libres

Dans la pulpe blanche se trouvent des lymphocytes B, des lymphocytes T, des macrophages et des cellules présentatrices d'antigènes (CPA) : tous les éléments nécessaires à la mise en place d'une réaction immunitaire. Au niveau de la pulpe rouge on retrouve l'ensemble des cellules de la circulation sanguine.

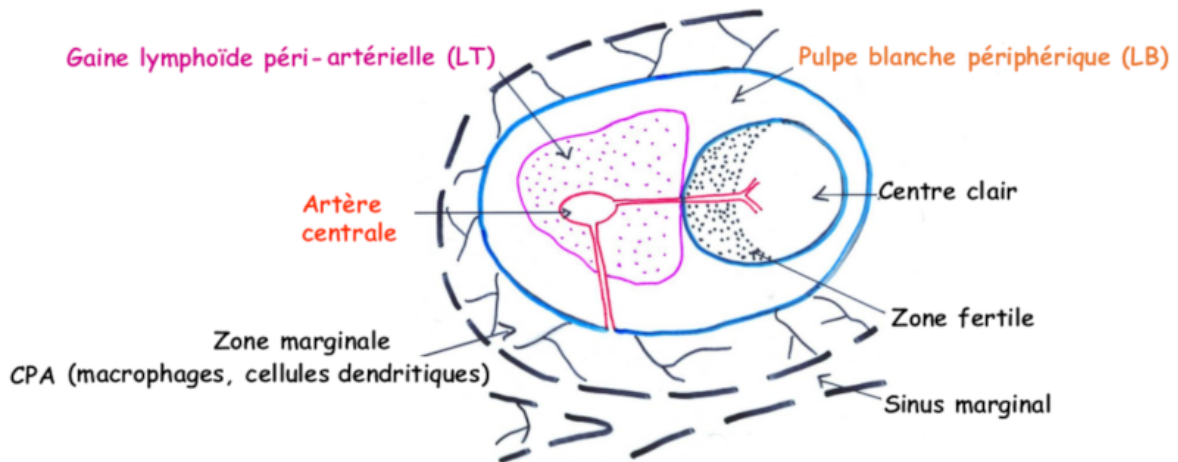
4.2 Vascularisation



L'**artère splénique** pénètre au niveau du hile de la rate et se divise en longeant la capsule puis les travées fibreuses, on parle à ce niveau d'**artère trabéculaire**. Lorsque l'artère trabéculaire quitte la travée fibreuse on parle d'**artère centrale** qui est entourée par un manchon lymphoïde, l'ensemble artère-manchon et cellules formant la pulpe blanche.

À la sortie du manchon lymphoïde on parle d'**artère pécicillée** qui sort de la pulpe blanche pour entrer dans la pulpe rouge. Le sang rejoint un **capillaire sinusoides** soit directement (circulation fermée), soit en passant par les cordons de Billroth (circulation ouverte). Les capillaires sinusoides se rejoignent formant des **veines pulpaires** qui pénètrent la travée fibreuse formant la **veine trabéculaire** et ressort ensuite au niveau de la capsule et des travées rejoignant la **veine splénique**

4.3 Pulpe blanche



La pulpe blanche contient une artère centrale entourée d'un **manchon lymphoïde** divisé en deux zones :

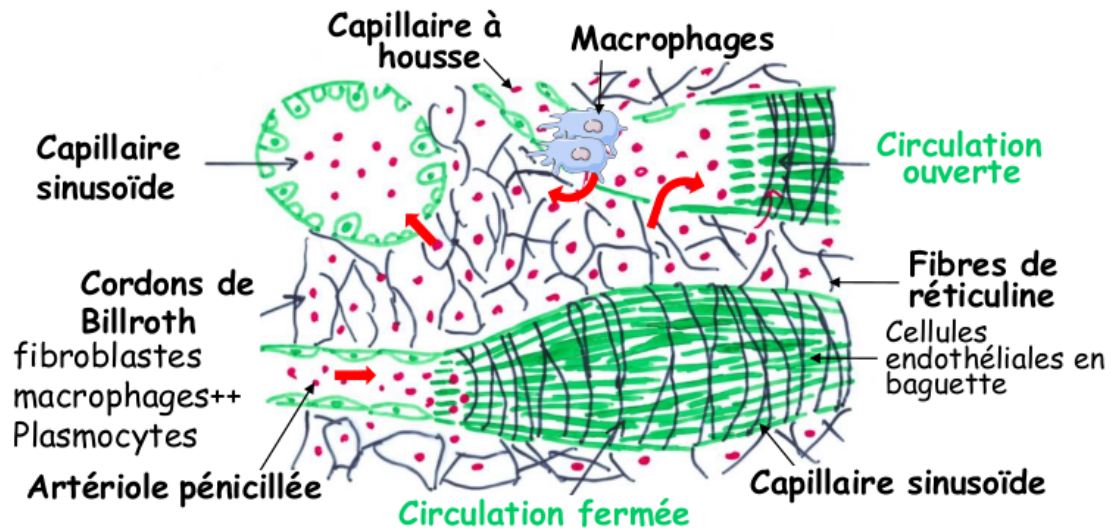
- une gaine lymphoïde péri-artérielle majoritairement composée de Lymphocytes T
- une pulpe blanche périphérique contenant majoritairement des Lymphocytes B

Lors de l'activation des Lymphocytes, on assiste à la formation de **follicules lymphoïdes secondaires** témoins d'une réaction immunitaire dans la pulpe blanche périphérique, avec une morphologie proche des follicules secondaires des ganglions lymphatiques. La zone fertile basale est plutôt en regard de l'artère centrale et le centre clair se trouve vers l'extérieur.

Autour de la pulpe blanche se situe la **zone marginale** avec des fibres de réticuline formant une trame réticulaire plus lâche qu'au niveau des cordons de Billroth. Cette zone est bien visible en utilisant la coloration à l'imprégnation argentique. Elle contient surtout des cellules dendritiques (présentatrices d'antigènes) mais aussi quelques lymphocytes et plasmocytes ainsi que des macrophages. Autour de cette zone marginale se trouve le **sinus marginal**, capillaire sinusoïde qui entoure complètement la pulpe blanche.

Lorsqu'un antigène est détecté au niveau de la zone marginale, la cellule présentatrice d'antigène (CPA) migre au niveau de la pulpe blanche pour présenter cet Ag aux lymphocytes et mettre en place la réaction immune. Le sinus marginal délimite pulpe blanche de la pulpe rouge.

4.4 Pulpe rouge

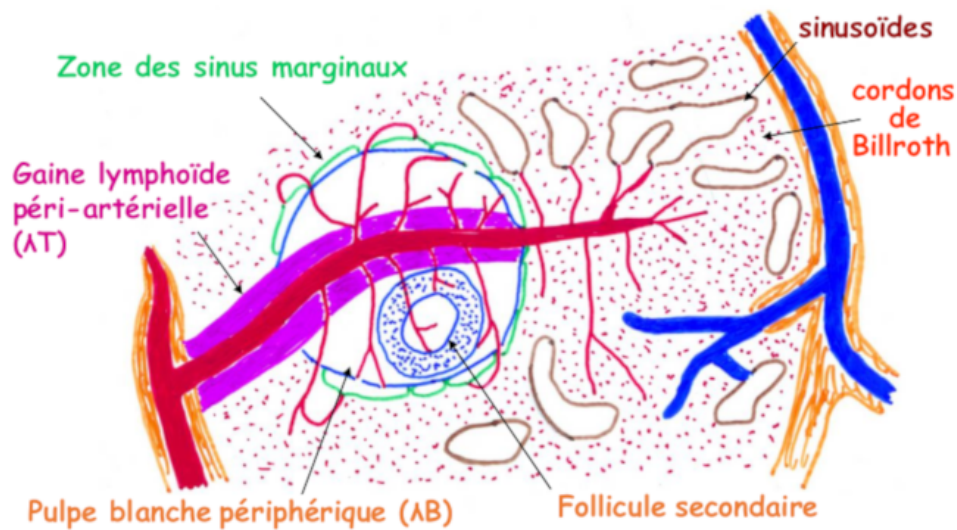


L'**artériole pénicillée** qui sort de la pulpe blanche donne selon les cas 2 structures différentes :

- soit l'artère pénicillée se déverse directement dans un capillaire sinusoïde, c'est la **circulation fermée** qui permet l'oxygénation de la rate.
- soit elle se termine en donnant des **capillaires à housse** borgnes, dont la bordure épithéliale est remplacée par un mur de macrophages. On parle de **circulation ouverte**. Le sang est filtré en traversant ce mur, les antigènes circulants sont captés et les cellules sanguines anormales sont détruites.

Le sang de la circulation ouverte est déversé dans le parenchyme splénique ou **cordons de Billroth**, où on trouve surtout des fibroblastes et des macrophages. Les cellules du sang parcourent ces cordons puis entrent dans les capillaires sinusoïdes en traversant leur paroi discontinue afin de rejoindre la circulation générale.

Les capillaires sinusoïdes sont constitués de cellules endothéliales peu jointives et allongées (« en baguette »), orientées selon le grand axe des capillaires sinusoïdes, entourées d'un réseau lâche de réticuline.

4.5 Schéma de synthèse**5 Tissu lymphoïde associée aux muqueuses**

Ce sont des structures lymphoïdes réparties le tissu conjonctif de tous les appareils en contact avec l'extérieur, elle permettent la reconnaissance rapide de pathogènes venant de l'extérieur.

- Bronches : BALT (bronchic associated lymphoid tissue)
- Tube Digestif : GALT (gutt associated lymphoid tissue)