

ASPECTS ANATOMO ET CYTOPATOLOGIQUES DES AFFECTIONS IMMUNITAIRES

I. RAPPELS

II. RÉACTIONS D’HYPERSENSIBILITÉS (Allergies)

1. Type I (anaphylactique)
2. Type II (cytotoxique)
3. Type III (à complexes immuns)
4. Type IV (hypersensibilité « retardée » ou réaction cellulaire)

III. PATHOLOGIE DE LA GREFFE

1. Types de greffes
 - 1.1 Rejet de greffe sur-aigu (hyper -aigu) ou vasculaire
 - 1.2 Rejet de greffe aigu et cellulaire
 - 1.3 Rejet de greffe chronique

IV. MALADIES AUTOIMMUNES

1. Classification des maladies auto-immunes
2. Pathogénie
3. Diagnostic

V. CONCLUSION

OBJECTIFS

- 1/ connaître les réactions d’hypersensibilité
- 2/ connaître l’aspect histologique de rejet de greffe
- 3/ place de l’anatomie pathologie dans les maladie auto-immunes

I. RAPPELS

1. L'immunité : c'est l'ensemble des phénomènes humoraux et cellulaires mis en jeu par l'organisme après l'introduction d'un antigène.

2. L'Antigène : est une substance contre laquelle une réaction immune peut être déclenchée.

3. Les cellules impliquées dans la réponse immune spécifique

Lymphocytes B, lymphocytes T, les lymphocytes NK (natural killer) ayant une activité cytotoxique spontanée, Cellules dendritiques active les lymphocytes T dits "naïfs" et macrophages.

4. Il existe deux types de réactions immunitaires:

- Réponse immunitaire physiologique = immunité anti-infectieuse.
- Réponse immunitaire pathologique = immunopathologie (est l'étude des maladies qui ont une cause principalement immunologique).

5. La réaction immunitaire se manifeste soit sous forme :

*Allergies/Réactions d'hypersensibilité

*Rejet de greffe

*Auto-immunité

Leur pathogénie est complexe et souvent incomplètement élucidée.

II. RÉACTIONS D'HYPERSENSIBILITÉS (Allergies)

Selon la classification de GELL et COOMBS, les réactions immuno-pathologiques ont été classées en 4 types (I- IV).

1. Type I (anaphylactique)

C'est un ensemble des phénomènes résultant de l'interaction d'un antigène avec des anticorps fixés sur les mastocytes, granulocytes basophiles et macrophages et surtout les immunoglobulines (IgE). Cela provoque la libération de l'histamine responsable de réactions d'hypersensibilités qui peut être:

➤ **Localisée** secondaire à des aéro-allergènes comme les acariens, la poussière, les moisissures, le pollen et sont responsables au niveau:

- Peau : urticaire;
- Nez : rhume des foins, rhinite spasmodique;
- Poumons: asthme;
- Intestin : gastroentérite allergique.

➤ **Généralisée**

- Choc anaphylactique;

- Œdème pharyngo-laryngé allergique.

* **Le choc anaphylactique** : c'est la généralisation des phénomènes vasculaires de l'inflammation; se traduit par:

- Collapsus, signes respiratoires (dyspnée) et cutané (urticaire, œdème de Quincke)
- Signes digestifs (vomissements et rectorragie)
- Les causes du choc anaphylactique sont diverses: Anesthésiants généraux ou locaux (procaïne); Piqures de guêpes; Antalgiques (aspirine); Produits de contraste iodés; Antibiotiques (beta- lactamines – pénicillines).

2. Type II (cytotoxique)

Caractérisée par la formation des anticorps de classe IgM ou IgG dirigés contre des antigènes de la membrane des cellules cibles.

La réaction anticorps libre - antigène fixé, démarre 4 à 6 heures après le contact et provoque la destruction des cellules (la cytolysse).

La cytolysse observée dans ce type de réaction immunopathologique est expliquée par une activation du complément.

Exemple :

- * Anémies hémolytiques auto-immunes;
- * Maladie hémolytique du nouveau né;
- * Hémolyse par incompatibilité du système ABO;
- * Réaction post transfusionnelle.

3. Type III (à complexes immuns)

- Les complexes antigènes-anticorps sont normalement éliminés de la circulation. Les lésions tissulaires sont dues à la formation des complexes immuns et leur stockage au niveau des membranes basales.

- Le siège d'élection est la membrane basale vasculaire, glomérulaire, synoviale.

- Ce type III provoque localement un phénomène inflammatoire caractérisé, du point de vue anatomopathologique par une nécrose fibrinoïde des parois vasculaires.

- Chez l'homme, la précipitation de complexes immuns a été incriminée dans la physiopathologie de:

➤ **Maladie sérique** : Glomérulonéphrites post streptococcique; Lupus érythémateux disséminé; Panartérite noueuse.

➤ **Maladies à complexes immuns**

- Phénomènes d'Arthus : est une réaction inflammatoire locale cutanée.
- Pneumonie d'hypersensibilité.

4. Type IV (hypersensibilité « retardée » ou réaction cellulaire) :

- C'est une hypersensibilité retardée engendrant une immunité à médiation cellulaire se traduisant par : des lésions exsudatives et un granulome macrophagique.
- Elle dépend des lymphocytes T effecteurs avec un délai d'apparition plus long (max intensité 72h).
- L'immunité cellulaire intervient dans : Tuberculose; Maladie d'Hashimoto; Dermite de contact et Rejet de greffon.

III. PATHOLOGIE DE LA GREFFE

Les premières transplantations rénales ont été réalisées dans les années 1950. Les phénomènes de rejet constituaient alors un obstacle majeur à la survie des greffons. L'amélioration des techniques chirurgicales, la découverte du système HLA par Jean Dausset puis l'arrivée de la ciclosporine dans les années 1980 ont révolutionné le pronostic de ces greffes. Mais si le nombre de rejets a fortement diminué, d'autres complications ont fait leur apparition comme la dysfonction chronique de l'allogreffe, qui reste à ce jour la première cause de perte du greffon rénal

Les principaux antigènes de transplantation sont:

- Groupe sanguin ABO ;
- Système HLA (Human Leucocyte Antigen) ;
- Les AC et l'immunité médiée par la cellule (IMC), cette dernière est responsable du rejet de greffe.
- Le rejet peut être minimisé par l'emploi de donneurs de la même famille, le type de tissu, les médicaments immunosuppresseurs et le traitement des infections.

1. Types de greffes

Les tissus/organes sont transplantés soit par:

* **Autogreffe** : c'est la transplantation d'une partie du corps à une autre => par exemple transplantation d'un fragment de peau saine sur une brûlure, le greffon provient de l'hôte: il n'y a donc pas de réaction immunologique.

* **Allogreffe** c'est la transplantation d'une partie d'un autre individu de la même espèce.

Le rejet par l'hôte de l'allogreffe évolue de façon variable :

Mécanismes

Le rejet d'allogreffe: trois types

Meilleur exemple «le rein»

| Type de rejet | Temps écoulé jusqu'au rejet | Cause |
|---------------|-----------------------------|--|
| Hyper aigu | À quelques heures | AC pré-existants (anti-ABO et/ou anti HLA) |
| Aigu | Semaines à mois | Médiation cellulaire (CD8 ⁺ CD 4 ⁺) |
| Chronique | Mois à années | Médiation cellulaire (CD8 ⁺), Ag, anti tissu |

1. 1 Rejet de greffe sur-aigu (hyper -aigu) ou vasculaire

Le rejet sur-aigu ou vasculaire d'un organe fait intervenir une réaction à complexes immuns de type III qui est en général évitée par les tests pré-opératoires. Le rejet se manifeste pendant l'intervention chirurgicale dans les minutes qui suivent la greffe. Il se traduit par une congestion massive et brutale et une coagulation diffuse de tout l'organe transplanté et par un arrêt brutal et définitif de sa fonction.

Le mécanisme du rejet hyperaigu est lié à la présence d'Ac préexistants.

1.2. Rejet de greffe aigu ou cellulaire

Le rejet aigu ou cellulaire est dû au développement d'une immunisation du receveur contre les antigènes du complexe majeur d'histocompatibilité du donneur, et il est médié par des lymphocytes T effecteurs du receveur. Ce processus prend plusieurs semaines ou des mois pour se développer.

Le rejet aigu est caractérisé par une vascularite nécrosante et des infiltrats lymphocytaires. Une intensification du traitement immunosuppresseur permet, dans la majorité des cas, de traiter efficacement le rejet aigu.

1. 3 Rejet de greffe chronique

Le rejet chronique se définit par une diminution progressive de la fonction du greffon, en l'absence de causes mécaniques ou infectieuses. Il n'apparaît généralement qu'après quelques mois ou années et aboutit, en l'absence de traitement efficace, à une perte totale de la fonction du greffon. Il fait souvent suite à plusieurs épisodes de rejet aigu. Les lésions sont principalement vasculaires, associées à des lésions atrophiques et/ou fibreuses des structures épithéliales du greffon, variables suivant les organes. Les lésions vasculaires se caractérisent

par un épaissement intimal sténosant avec fibrose pariétale et parfois une accumulation d'histiocytes spumeux.

IV. MALADIES AUTOIMMUNES

➤ L'auto-immunité est une immunité dirigée contre les antigènes du soi. Dans la plupart des maladies auto-immunes, des anticorps dirigés contre des constituants de l'organisme peuvent être identifiés dans le sérum.

➤ Le mécanisme associé à ces maladies peut être principalement médié par : les Anticorps, les cellules T, ou leur combinaison

1. Classification des maladies auto-immunes

➤ Spécifiques d'organes :

-Thyroïde : Thyroïdites Basedow (Anti récepteurs de TSH) , Thyroïdite d' Hashimoto (Anti thyroglobulines);

-Pancréas : Diabète insulino- dépendant (Anti ilots de Langerhans);

-Surrénales : Maladie d'Addison;

-Intestin : Maladie cœliaque (Anti transglutaminase), Maladie de Crohn, Rectocolite ulcéreuse;

-Muscle : Myasthénie (Anti récepteurs de l'acétylcholine);

-Foie : Cirrhose Biliaire Primitive (Anti mitochondries) ;

-Peau : Pemphigus;

-Œil : uvéorétinite;

-Estomac : Anémie de Biermer (Anti facteurs intrinsèque) ;

➤ Non spécifiques d'organes dites systémiques ou multifocales :

-Polyarthrite Rhumatoïde (facteurs rhumatoïdes) et anti CCP (peptides cycliques citrullinés);

-Lupus érythémateux disséminé [Anti nucléaires (anti DNA double brin)];

-Sclérodermie;

-Syndrome de Sjogren.

2. Pathogénie

- Principalement des réactions d'hypersensibilité de type III;

- Moins fréquemment des réactions de type II;

- Rarement des réactions de type IV

- Les réactions de type III (complexes immuns) sont systémiques.

- Les réactions de type II sont limitées à un organe.

3. Diagnostic

Critères cliniques et biologiques spécifiques pour chaque maladie.

- Les auto Anticorps sont détectés par soit par Immunofluorescence ou dosage ELISA.

Quelques cas de maladie autoimmune

➤ **Lupus érythémateux disséminé**

La maladie immunologique la plus fréquente chez les femmes, âge 20-40

***Clinique :**

- Lésions érythémateux -squameuses localisées à la face disposées en 'ailes de papillon', aux oreilles, au cuir chevelu.
- Arthrite est le problème le plus fréquent (80%)
- Survie à 10 ans 80%

***Pathogénie**

- Etiologie inconnue : médicaments, irradiation UV, facteurs génétiques
- Phénomène caractéristique: anticorps anti-nucléaires

Complexes immuns circulants (hypersensibilité type III)

***Histopathologie:** altérations dermo-épidermiques associant 4 signes principaux

- Hyperkératose ortho-kératosique formant des bouchons cornés qui s'invaginent dans chaque ostium folliculaire
- Atrophie du corps muqueux de Malpighi
- Vacuolisation des cellules de couche basale
- Infiltrat lymphocytaire péri-annexiel (périllaire)

➤ **Thyroïdite d'Hashimoto**

- Présentation clinique: F/M = 10/1, hypothyroïdie, parfois après hyperthyroïdie.
- Les anti-corps anti- microsomaux et anti-thyroglobuline sont souvent détectés dans le bilan sanguin immunologique.
- Histopathologie : Présence de follicule lymphoïde; métaplasie oncocytaire et foyer de

V. CONCLUSION

Rôle majeur du pathologiste :

- Diagnostic histologique du rejet aigu/chronique, à médiation humorale/cellulaire
- Diagnostic des autres complications post-greffe : lésions d'ischémie-reperfusion, infections, néoplasie, lymphoprolifération, néphrotoxicité des immunosuppresseurs.
- Diagnostic histologique des maladies autoimmunes

Références bibliographiques

- [1] C. Duyckaerts, P. Fouret, J-J. Hauw. Immunopathologie. Université Pierre et Marie Curie 2002 - 2003 ; 96-
- [2] J-F. Émile, E. Leteurtre, S. Guyétant . Pathologies auto-immunes. Pathologie générale Enseignement thématique Biopathologie tissulaire, Elsevier Masson 2012 ; 79-84.
- [3] Demetris AJ et al. 2016 Comprehensive Update of the Banff Working Group on Liver Allograft Pathology: Introduction of Antibody-Mediated Rejection. Am J Transplant. 2016 Oct;16(10):2816–35.