

# ASPECTS ANATOMO ET CYTOPATHOLOGIQUES DES AFFECTIONS IMMUNITAIRES



**Année universitaire 2022-2023**

# Objectifs

- Définir la place de l'anatomie pathologique dans les affections immunitaires
- Connaitre l'aspect histologique de rejet de greffe
- Décrire les caractéristiques morphologiques des maladies auto-immunes

# Plan

- I. INTRODUCTION**
- II. RAPPELS**
- III. PATHOLOGIE DE LA GREFFE**
- IV. MALADIES AUTO-IMMUNES**
- V. PATHOLOGIES ASSOCIÉES AUX DÉFICITS HUMAINS**
- VI. CONCLUSION**

# I. Introduction

- Les réponses immunitaires correspondent aux **mécanismes de défense** de l'organisme qui discriminent le « **soi** » du « **non-soi** ».
- Il existe 2 types de réponse immunitaire
  - L'immunité **innée**
  - L'immunité **adaptative**.

## **L'immunité innée**

- Est la première ligne de défense de l'organisme face à un agent pathogène.
- Est immédiate, active dès la naissance et **non spécifique**.
- Met en jeu le mécanisme de « **phagocytose** » où l'agent pathogène est détruit par une cellule du système immunitaire ayant reconnu l'élément étranger

## **L'immunité adaptative** repose sur la **reconnaissance d'un antigène spécifique**.

- Un antigène est une molécule qui, une fois reconnue par un anticorps ou une cellule du système immunitaire est capable de déclencher une réponse immunitaire dans l'organisme.

# La réponse immunitaire pathologique

Entraine des lésions tissulaires liées :

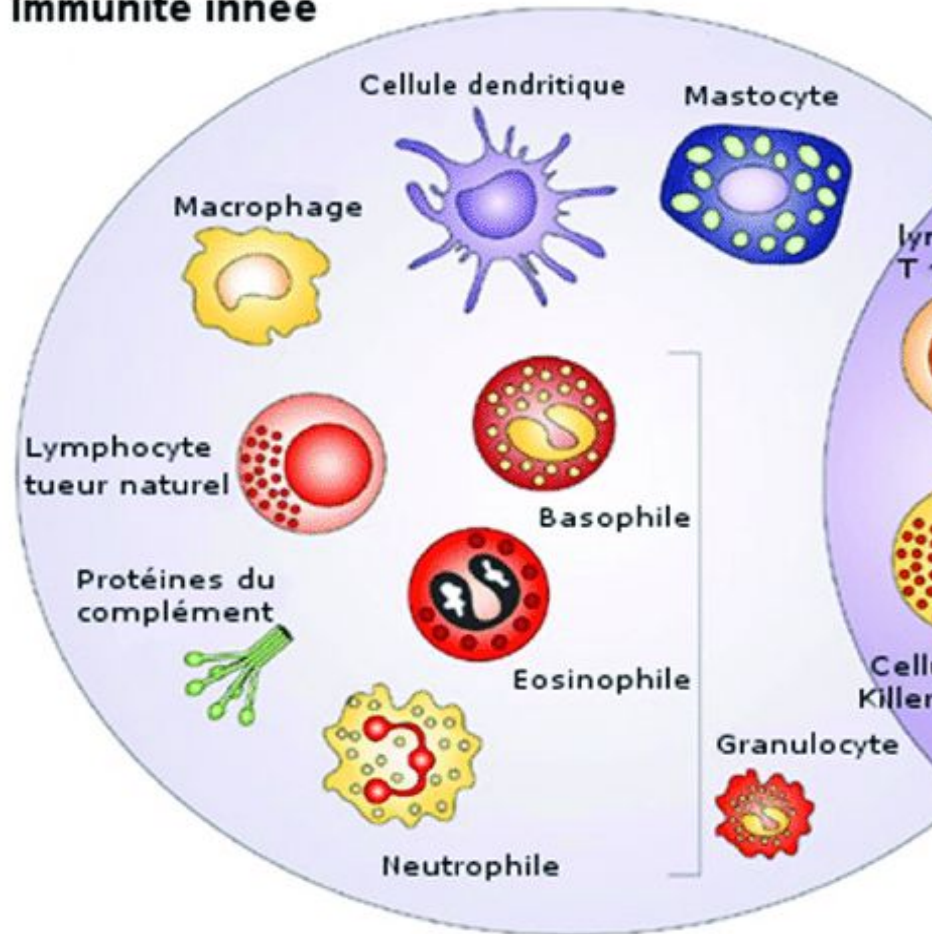
- **Maladies par hypersensibilité** : pathologies liées à une réponse immunitaire exagérée à un agent agresseur
- **Maladies auto-immunes (MAI)** : l'orientation de la réponse immunitaire contre les antigènes propres (soi)
- **Les déficits des réactions immunitaires** : primaires et secondaires

# Rôle de l'examen anatomopathologique

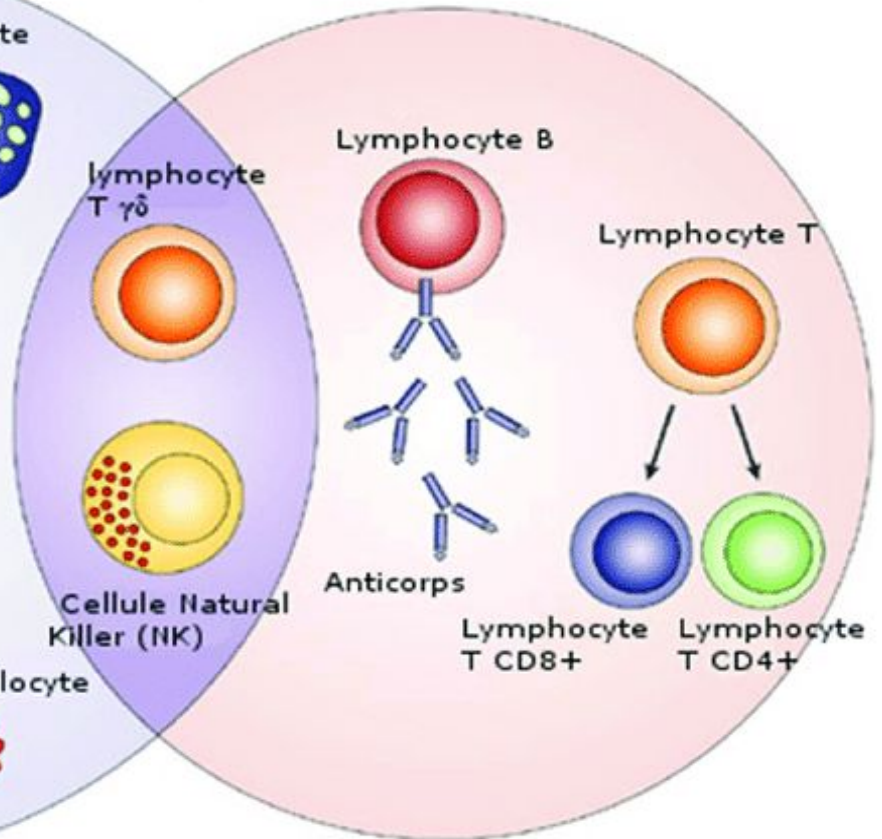
- Par l'examen de biopsies ou exérèses dirigées par le clinicien.
  - ❖ Diagnostic positif
  - ❖ Évaluation pronostique
  - ❖ Suivi de la maladie

# II. Rappels

## Immunité innée



## Immunité adaptative



Cellules du système immunitaire, d'après

[https://www.researchgate.net/publication/281470876\\_Characterization\\_of\\_HIV-specific\\_CD8\\_T\\_cells\\_in\\_HIV\\_controllers](https://www.researchgate.net/publication/281470876_Characterization_of_HIV-specific_CD8_T_cells_in_HIV_controllers)

- **Le CMH (complexe majeur d'histocompatibilité) HLA**

Sert à aider le système immunitaire à différencier le soi du non soi.

- Ses molécules représentent une sorte de « passeport » qui doit être présenté aux lymphocytes T et déterminera si leur intervention est nécessaire ou non.
- On distingue deux catégories de molécules CMH impliquées dans la présentation des antigènes :
  - **CMH de classe I** : ces molécules apparaissent à la surface de la quasi-totalité des cellules de l'organisme et ont pour fonction principale d'avertir le système immunitaire de la présence d'un élément étranger à l'intérieur d'une cellule (antigène intracellulaire). Elles interagissent principalement avec **les lymphocytes T cytotoxiques (CD8+)** qui procéderont par la suite à la destruction de la cellule altérée.
  - **CMH de classe II** : ces molécules sont principalement exprimées par les cellules présentatrices d'antigènes comme les **cellules dendritiques et les macrophages**. Elles présentent les antigènes extracellulaires aux **lymphocytes T auxiliaires (CD4+)** dans le but de déclencher une réponse immunitaire spécifique.



# III. Pathologie de la greffe

## A. Introduction (1)

- La greffe d'organes, à partir de cadavre ou de donneur vivant, permet de remplacer un organe vital défaillant ex : cœur
- **La transplantation**: prélèvement d'un organe chez un donneur et son implantation chez un receveur avec rétablissement de la continuité vasculaire (rein, cœur, foie ; poumon)
- **La greffe**: transposition de tissus ou de cellules chez un receveur sans anastomose vasculaire (peau, cornée, moëlle osseuse)

# III. Pathologie de la greffe

## A. Introduction (2)


- La greffe peut être :
  - **Autologue** (au sein d'un même individu, par exemple la peau)
  - **Syngénique** (jumeaux monozygotes)
  - **Allogénique** (entre individus génétiquement différents)
- Les greffes d'organes sont le plus souvent **allogéniques** et nécessitent un traitement immunosuppresseur pour éviter le rejet.

# III. Pathologie de la greffe

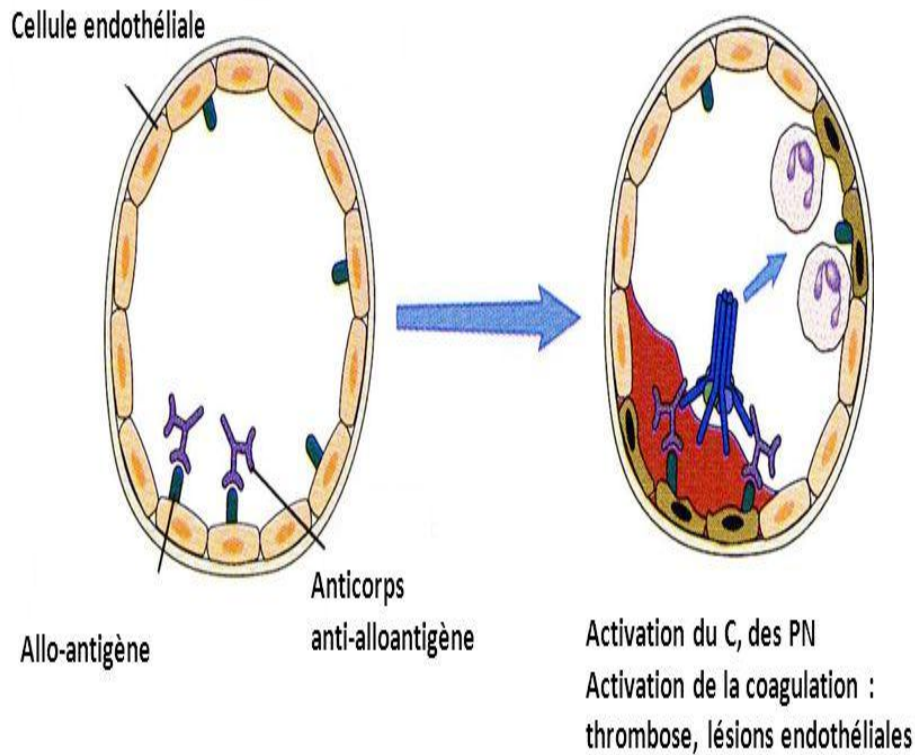
## B. Les rejets de greffe

- Réponse immune liée au CMH du greffon
- Le complexe peptide-CMH de classe I du greffon étant reconnu comme étranger par le système immunitaire du receveur, déclenchant **une réponse immunitaire humorale et cellulaire.**
- On distingue plusieurs formes de rejet :
  - Rejet hyperaigu
  - Rejet aigu
  - Rejet chronique

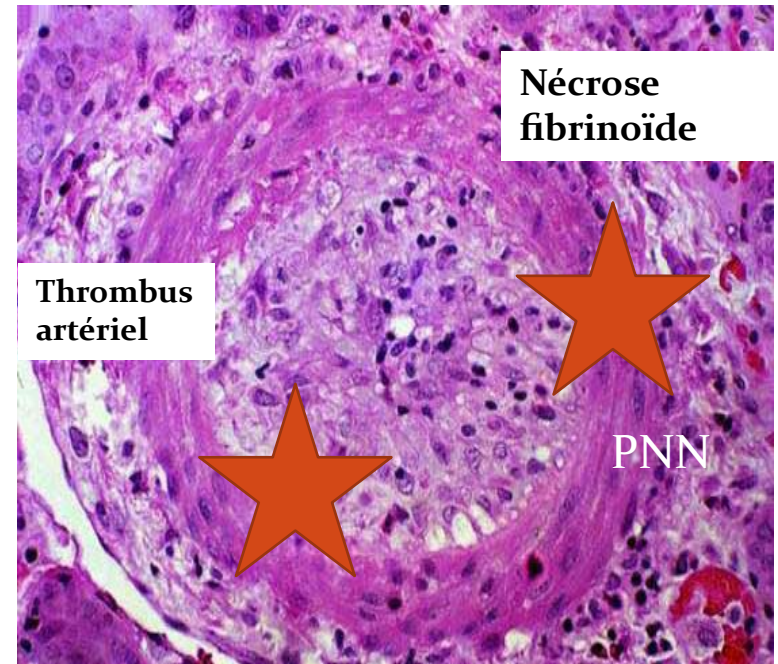
# B1. Rejet de greffe hyper aigu (vasculaire)

- Il se produit **10 min à qqs jours** après la transplantation et correspond à une sensibilisation antérieure du receveur (présence d'anticorps chez le receveur avant la greffe).
- Il s'agit le plus souvent d'un **rejet humoral** médié par des anticorps préformés (naturels ou acquis) prototype :« système ABO »
- Ac circulants du receveur  cellule cible : **surface des cellules endothéliales**, entraînant une fixation tissulaire vasculaire du complément, avec vasoconstriction initiale intense dans le greffon puis coagulation en masse dans son système vasculaire (vasoconstriction intense puis CIVD)
  - **L'étude histologique** montre
    - **Des lésions de nécrose et de thrombose artérielle**
    - **Congestion massive**
    - **PNN**
- Cet état nécessite une **transplantectomie d'urgence**
- *L'organe transplanté cesse de fonctionner de façon brutale et définitive*

## REJET hyperaigu





**Réaction cytotoxique de type II**  
(Ag-Ac-complément)



Rejet hyper aigu, greffon rénal  
Thrombose fibrino-plaquettaire de la  
microcirculation

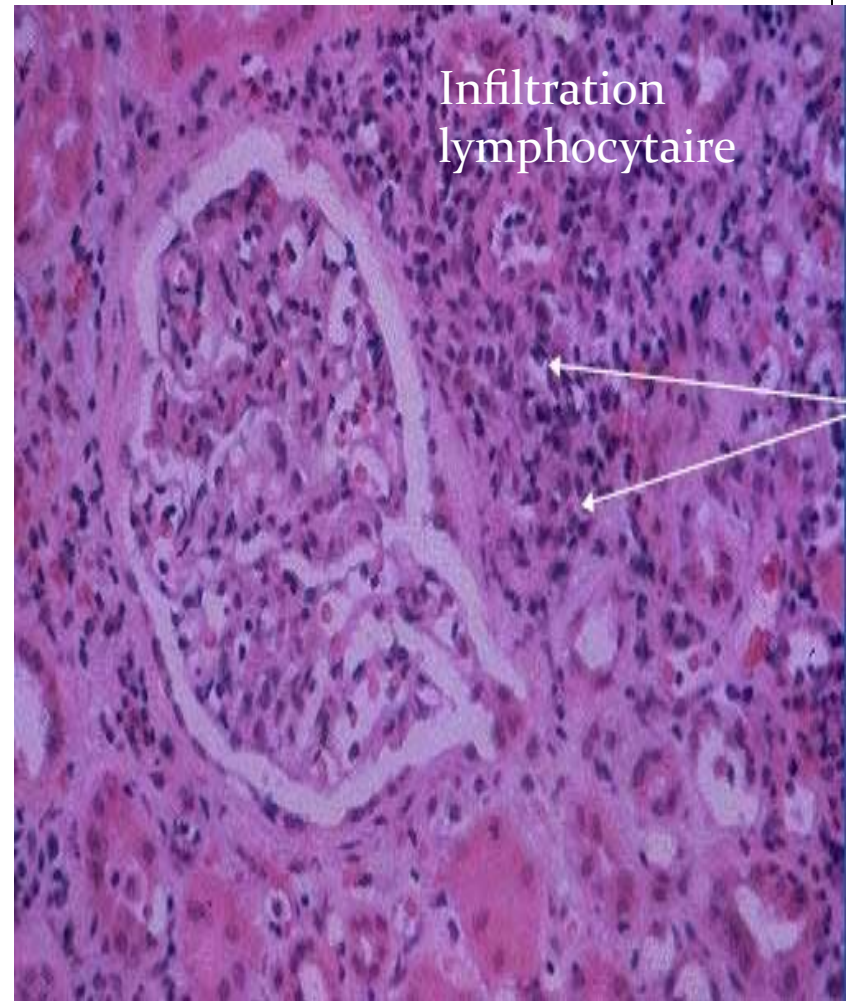
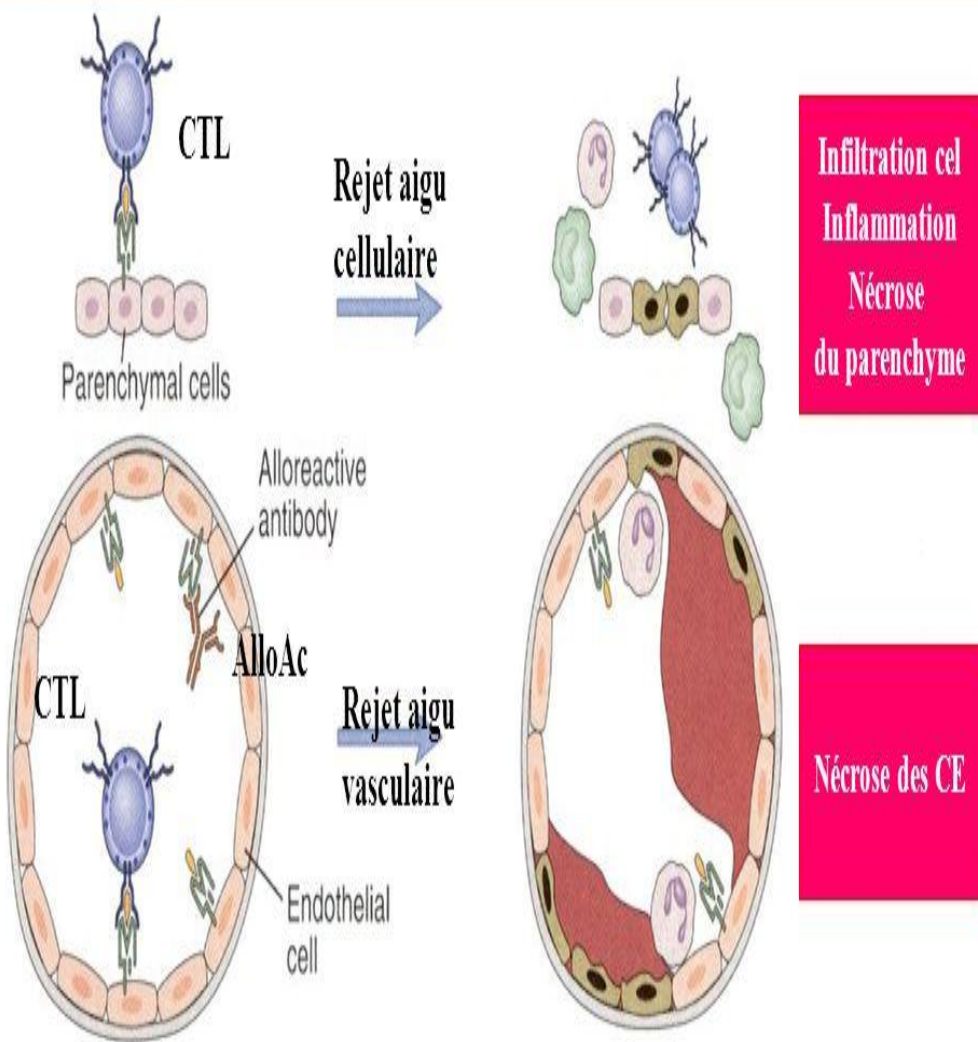
## B.2 Rejet de greffe aigu (cellulaire)

- Il survient à partir du 4ème jour, mais il est plus fréquent dans la 2ème et 3ème semaine.
- Il évolue par crises, mais répond bien à l'intensification de l'immunosuppression.
- Il s'agit d'un **rejet cellulaire** comportant dans **la phase précoce**, une activation des **lymphocytes T** activés CD8 prédominants, vis-à-vis du complexe peptide-CMH reconnu comme étranger, via la circulation (Hypersensibilité retardée de type IV)
- **Mais un rejet humoral** peut-être impliqué (Ac dirigés contre des Ag du donneur)  Vascularite  stase de macrophages dans les micro vaisseaux, dépôt de la fraction C4d du complément
- Cellules cibles : cell épithéliales, destruction vasculaire du greffon  
vascularite de rejet variables selon l'organe greffé : coronaires, bronchioles, vois biliaires, tubes-interstitium



Rein: rejet aigu



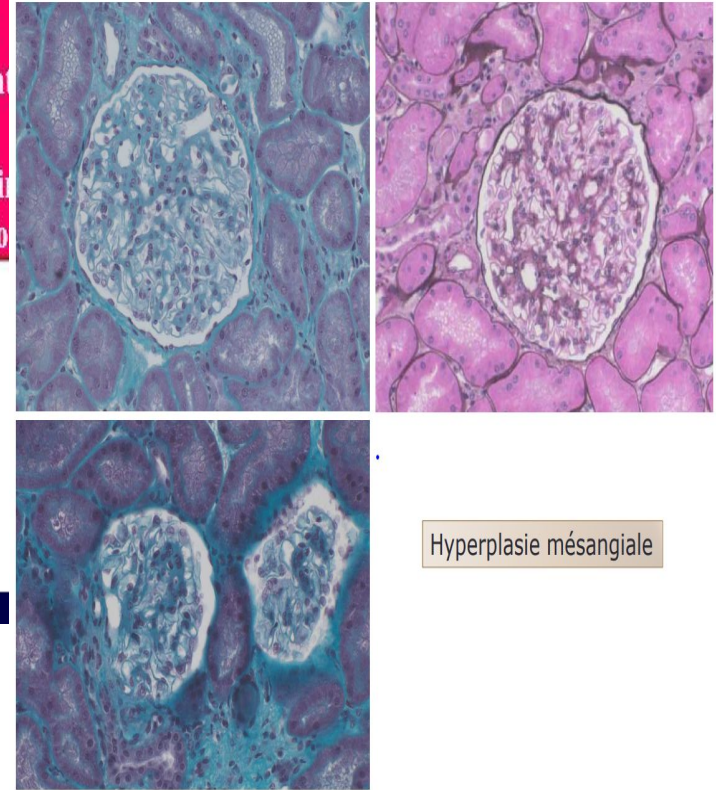
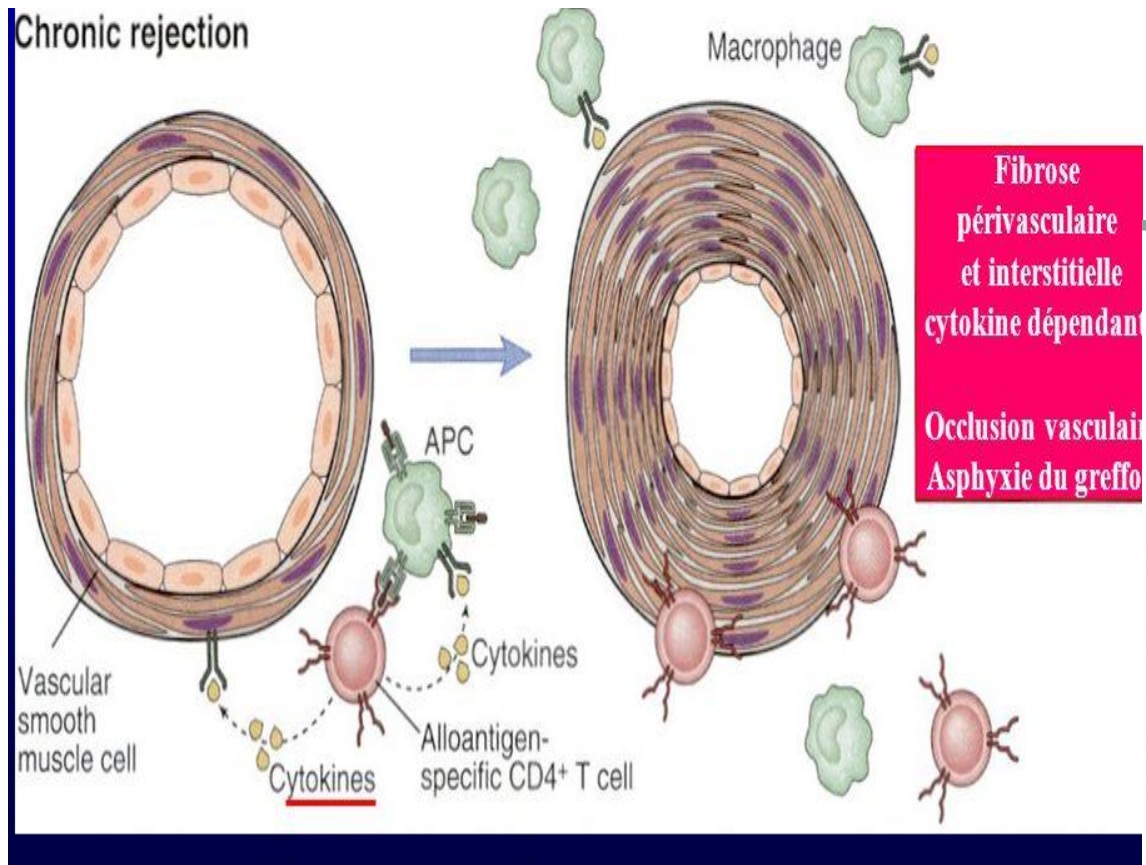




## B.3 Rejet de greffe chronique

- Il survient des mois ou des années après la transplantation ; il se caractérise par une dégradation des fonctions du greffon, associé à des lésions vasculaires, suite à plusieurs épisodes de rejet aigu
- Le rejet chronique répond mal à l'intensification de l'immunosuppression et nécessite le plus souvent une re-transplantation.
- Les mécanismes sont mixtes, immuns et vasculaires.
- Cellule cible : paroi artérielle
- **Histologie**
  - Lésions vasculaires, associées à des lésions atrophiques et/ou fibreuses des structures épithéliales du greffon
  - Épaississement intimal sténosant
  - Une fibrose pariétale et parfois une accumulation d'histiocytes spumeux

## Chronic rejection



Rein : rejet chronique



**Tissu rénal**



**Rejet Hyperaigu**



**Rejet aigu**



**Rejet chronique**



# Rôle du pathologiste en transplantation

- *Quand faut-il effectuer une biopsie du greffon ?*  
**Au moins devant toute baisse de la fonction de l'organe greffé**
- Le pathologiste qui interprète les biopsies doit apprécier:
  - L'infiltration cellulaire du greffon
  - cellules épithéliales
  - cellules endothéliales
  - lésions de vascularites

Ces lésions sont gradées, du grade de rejet dépend l'indication d'un traitement



## C. La réaction du greffon contre l'hôte (GVH = Greffon Versus Hôte)

### Avant le 100<sup>ème</sup> Jour

-En absence d'une immunosuppression appropriée, les lymphocytes T matures du greffon peuvent réagir contre les tissus du receveur

**GVH aiguë** : 3 mois après la greffe

-Se voit surtout après une greffe de moelle osseuse allogénique ( receveur immunodéprimé), rarement après une greffe d'organe.

-Cible : peau, intestin et foie

-la symptomatologie commence par un rash maculopapuleux suivi d'une érythrodermie généralisée et des bulles de desquamation (apoptose de cellules basales de l'épiderme)

- Une diarrhée (apoptoses dans les glandes de la muqueuse intestinale)

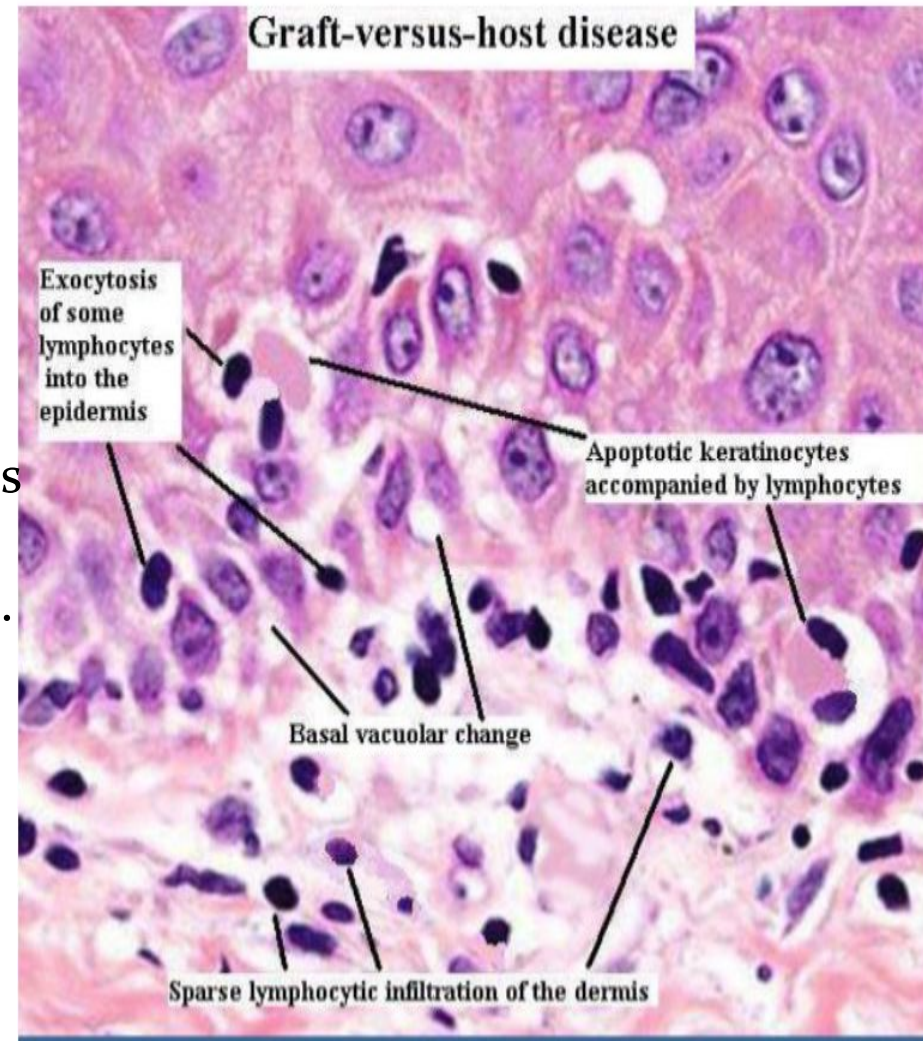
-Une agression des cellules épithéliales biliaires des canaux intra-hépatiques de petit calibre

### Après le 100<sup>ème</sup> Jour

- Lésions cutanées diffuses d'aspect sclérodermiiforme avec fibrose et destruction des annexes.
- Au niveau du foie :
  - une atteinte des canaux biliaires qui se manifeste par un ictère choléstatique.

## GVH aiguë : lésions histologiques

- Apoptose des cellules malpighiennes basales de l'épiderme.
- Apoptose de toutes les couches de l'épiderme dans les formes évoluées
- Apoptose dans la base des glandes muqueuses puis destruction des glandes qui sont remplacées par un tissu de granulation inflammatoire polymorphe.
- Atteinte hépatique par atteinte des cellules épithéliales des canaux biliaire intra hépatiques de petit calibre= Syndrome de cholestase.



Biopsie cutanée : GVH aiguë

# IV. Maladies auto-immunes (MAI)

## A. Introduction

- Les MAI résultent de la mise en activité des effecteurs du système immunitaire contre des constituants du soi.
- Elles représentent un sous-ensemble de lésions tissulaires et cellulaires observables dans le cadre de l'hypersensibilité immune de type I à IV
- Les lésions sont variées, dues le plus souvent à une cytotoxicité à médiation cellulaire et/ou aux dépôts de complexes immuns dans les parois vasculaires ou à leur contact

# III. Maladies auto-immunes

## B. Classification

### **I- Les MAI spécifiques d'un organe :**

- L'auto-Ac a une spécificité bien définie et restreinte à un organe, à un tissu ou à une cellule :
  - Auto-Ac anti-ilôts de Langerhans : diabète...
  - Auto-Ac anti-thyroïde : Basedow, Hashimoto.
  - Auto-Ac anti-surrénale : insuffisance surrénale lente....

### **II- Les MAI non spécifiques d'organe ou systémiques :**

- Les auto-Ac ont une spécificité ubiquitaire càd distribuée dans plusieurs tissus, organes ou cellules.
  - Auto-Ac anti-nucléaires (AAN): LED, connectivites.

### **III-MAI avec à la fois anomalies immunologiques systémiques et lésions localisées à un organe (intermédiaires) :**

**ex cholangite biliaire primitive CBP (Cirrhose biliaire primitive)**



## Maladies auto-immunes systémiques

Lupus systémique  
Syndrome de Gougerot-Sjögren  
Syndrome de Reiter  
Polyarthrite rhumatoïde  
Sclérodermie systémique  
Polymyosite, dermatomyosite  
Connectivite mixte  
Polychondrite atrophiante  
Vascularites primitives  
Syndrome des anti-phospholipides

## Maladies auto-immunes spécifiques d'organe

Glandes endocrines :

- Thyroïdites (Basedow, Hashimoto)
- Diabète de type I
- Maladie d'Addison (surrénales)

Foie et tube digestif :

- Hépatopathies auto-immunes (cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante)
- Maladie cœliaque
- Maladie de Biermer

Appareil neuro-musculaire :

- Sclérose en plaques
- Myasthénie
- Neuropathies et encéphalo-myélites auto-immunes

Peau :

- Maladies bulleuses auto-immunes
- Psoriasis
- Vitiligo

Divers :

- Syndrome de Goodpasture
- Uvéites, rétinites auto-immunes
- Cytopénies auto-immunes
- Stérilités auto-immunes

## IV. Maladies auto-immunes

### C. Rôle de l'examen anatomopathologique

- Le diagnostic repose sur une **corrélation** entre les signes cliniques, biologiques (présence d'anticorps circulants dans le sang) et **histologiques**.
- Le rôle de l'anatomo- pathologiste se voit en cas de :
  - **Découverte fortuite (exp : découverte d'une panartérite noueuse sur une pièce de cholécystectomie)**
  - **Recherche et confirmation diagnostique (exp. Biopsie de l'artère temporale/ la maladie de Horton)**
  - **Evaluation du pronostic et suivie de la maladie (exp : les vascularites)**

# Quelles sont les lésions histologiques?

- Pas de tableau histopathologique univoque  
Certaines maladies auto-immunes ne comportent pas en pratique de lésions tissulaires accessibles à l'examen histopathologique (ex : cytopénies auto-immunes).
- L'aspect lésionnel commun est généralement celui d'une **inflammation chronique** qui associe :
  - Une infiltration leucocytaire,
  - Une destruction tissulaire,
  - Une tentative de réparation avec des degrés variables de fibrose.

## **IV. Maladies auto-immunes**

### **D. Exemples de MAI spécifiques d'organe**

# D1. Thyroïdite d'Hashimoto

- Femmes +++
- Présentation clinique
  - hypothyroïdie progressive en rapport avec une destruction auto-immune de la glande thyroïdienne.  
(Ac anti TPO et anti TG)

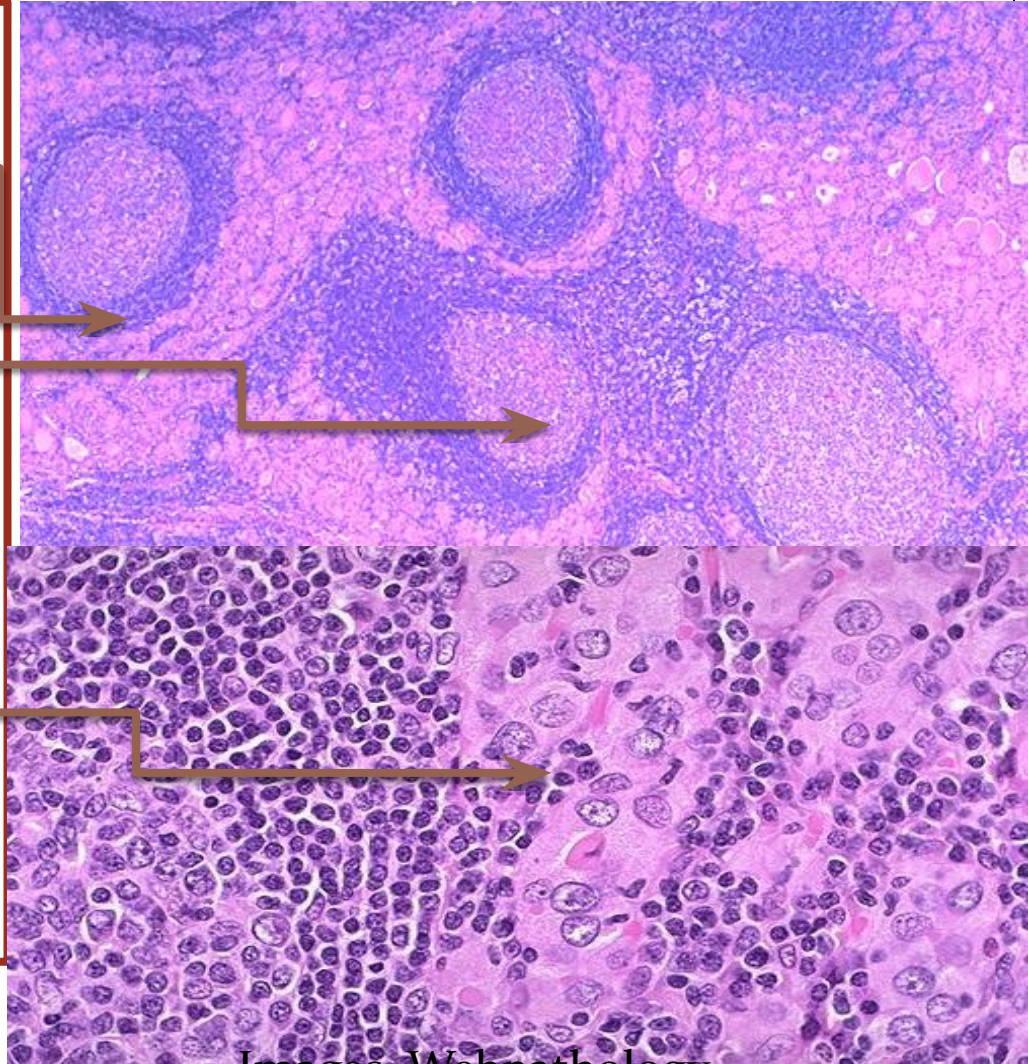


**Glande thyroïde atrophiée,**  
Webpathology

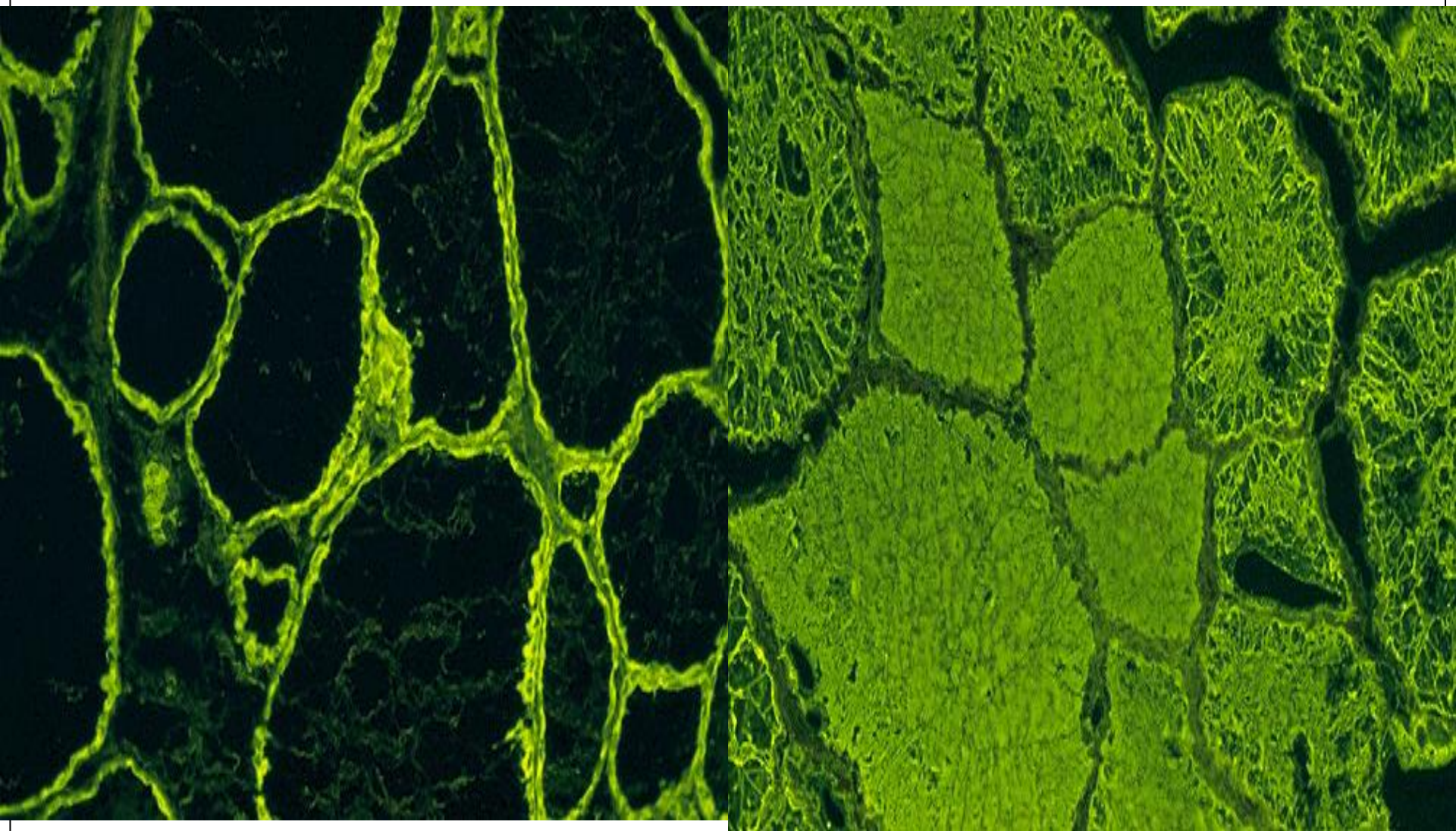


# D1. Thyroïdite d'Hashimoto

- Histologie
  - Infiltration diffuse du parenchyme par des lymphocytes, des cellules plasmocytaires
  - des centres germinatifs clairs.
  - Images lympho-épithéliales
  - Vésicules atrophiques, bordées par des cellules épithéliales d'aspect modifié, métaplasique « oncocytaires ».
  - Le stroma peut être abondant fibreux.







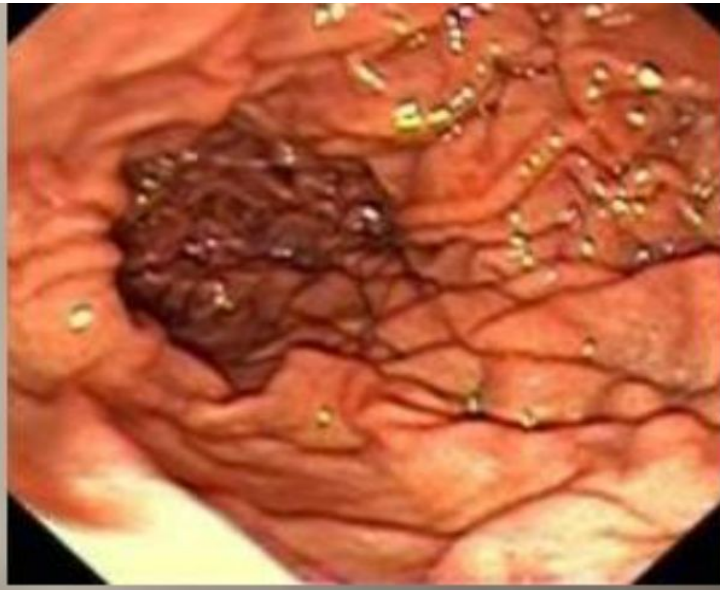
**IFD : Ac anti TPO**  
*webpathology*

**IFD : Ac anti TG**  
*webpathology*

# D2. Maladie de Biermer

Est une gastrite atrophique à prédominance fundique, d'origine auto-immune responsable d'une carence en vitamine B12 par défaut de **facteur intrinsèque**

**Anticorps dirigés contre les cellules pariétales gastriques**



**FOGD : Estomac normal**



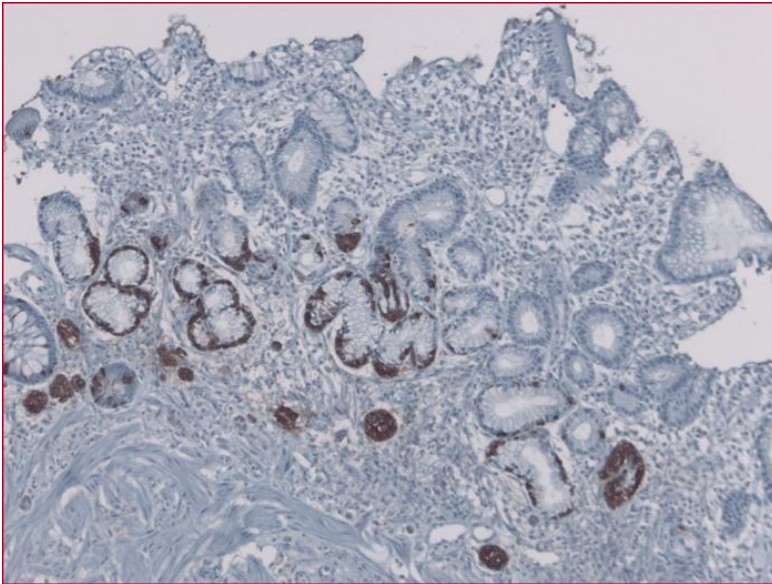
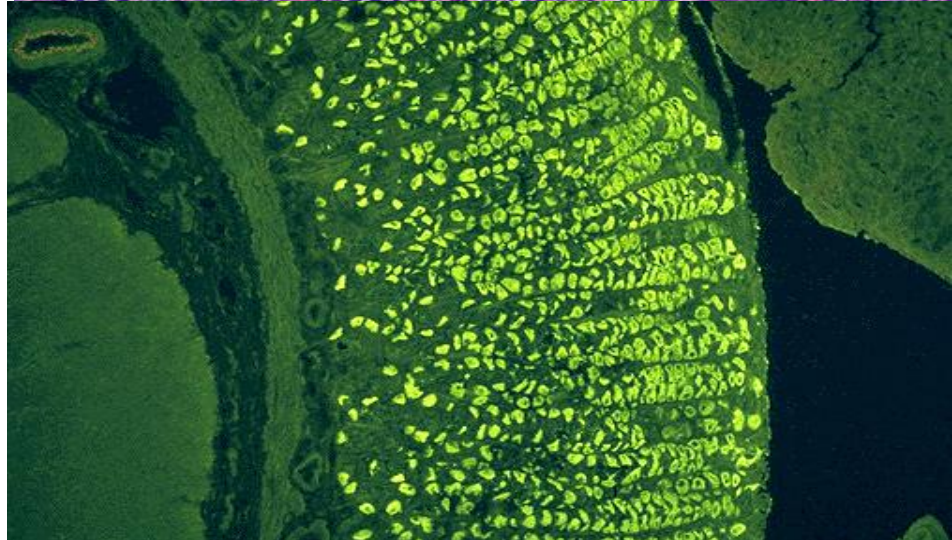
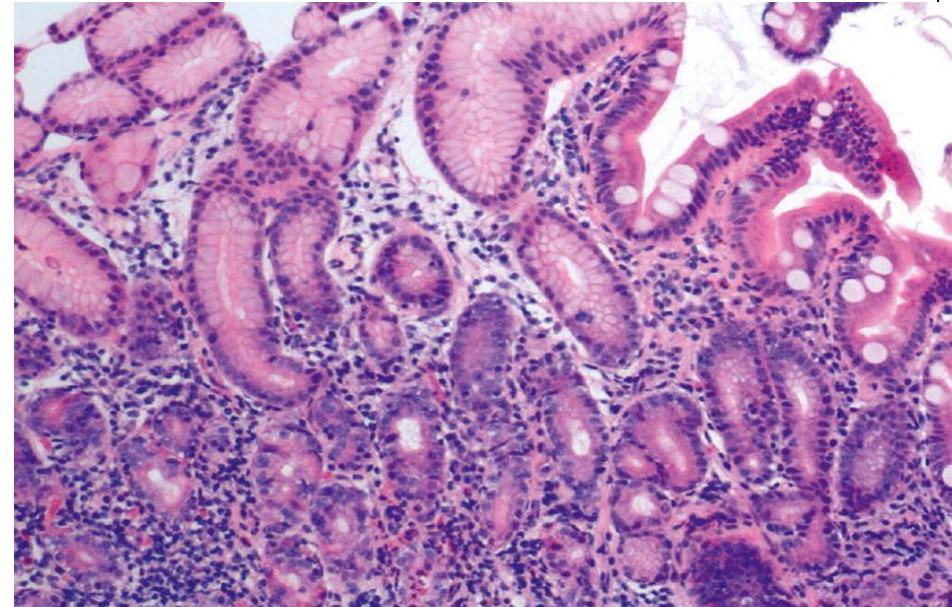
**FOGD : Maladie de Biermer**



# D2. Maladie de Biermer

## •Histologie

- Infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire**
- Atrophie de la masse glandulaire**
- Métaplasie pseudopylorique**
- Métaplasie intestinale**
- Hyperplasie des cellules endocrines**



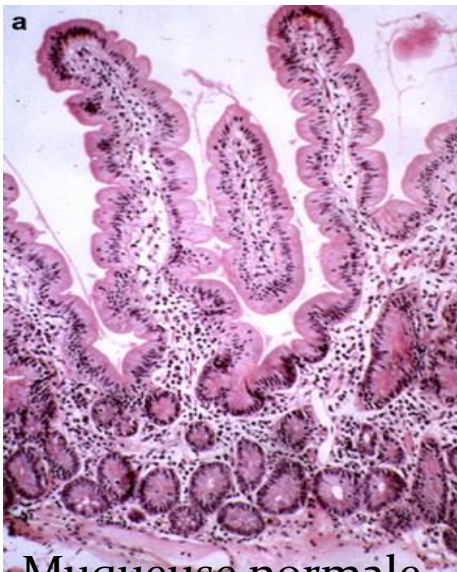
**Chromogranin A : hyperplasie des cellules endocrines**

**IFD: muqueuse fundique : Ac anti cellules pariétales**

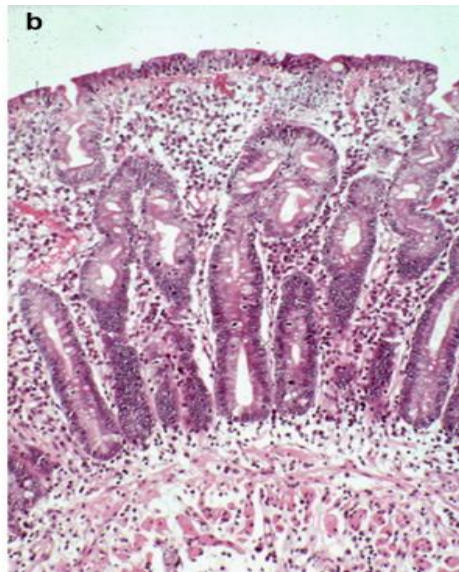


# D3. Maladie cœliaque

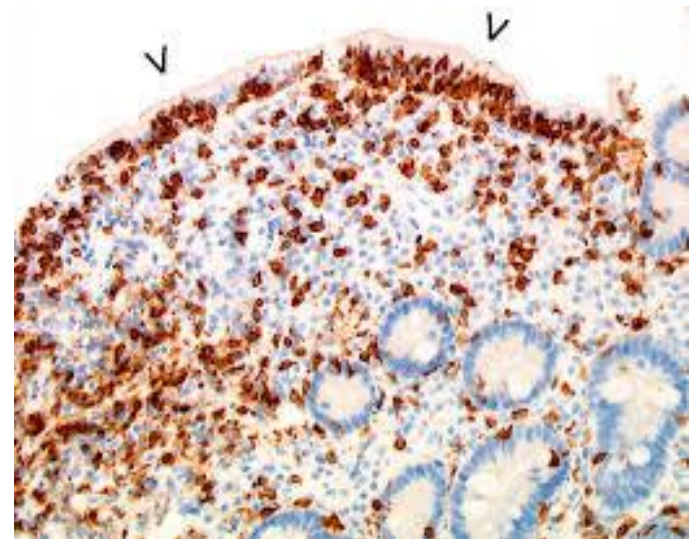
- Est définie par : un syndrome clinique et/ou biologique de malabsorption entérique globale ou plus souvent dissociée (anémie microcytaire isolée par exemple)
- Se caractérise essentiellement par une sensibilité au gluten
- Endoscopie : atrophie de la muqueuse
- Histologie:
  - atrophie villositaire partielle ,subtotale à totale avec hyperplasie des cryptes
  - Altération entérocytaire secondaires à la libération des cytokines par les cellules T.
  - Augmentation du nombre des lymphocytes intra épithéliaux (LIE) (plus de 25%)



Muqueuse normale



Muqueuse atrophique



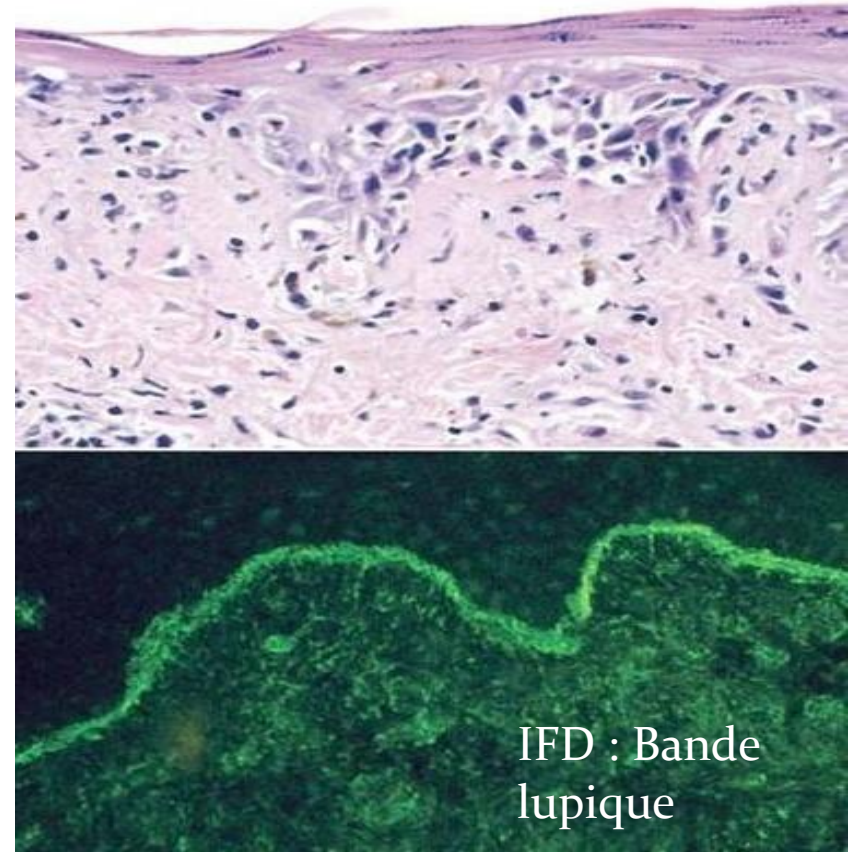
CD3 : LIE > 25%

# **IV. Maladies auto-immunes**

## **E. Exemples de MAI systémiques**

# E1. Le lupus érythémateux disséminé

- La plus fréquente
- Femme, 20 à 30ans
- Signes cliniques :
  - Fièvre, perte pondérale, malaise, arthralgies, éruption sur exposition solaire
- Étiologie inconnue
- **Anticorps antinucléaires**
- Complexes immuns circulants (hypersensibilité de type III)
- Maladie dans lesquelles des lésions peuvent être observées dans un grand nombre de tissus (rein, articulation, système nerveux, peau,...).



IFD : Bande  
lupique



## E2. La péri artérite noueuse (PAN)

- Est une **vascularite nécrosante**
- Touche **les artères de moyen calibre**, parfois de petit calibre
- Symptomatologie bruyante : fièvre, amaigrissement, myalgies, multinévrites, signes cutanés, respiratoires, arthralgies, rénaux et hypertension artérielle ;
- Histologie :
  - Nécrose fibrinoïde de la média artérielle,
  - Infiltrat inflammatoire pan pariétal avec polynucléaires neutrophiles
  - ± thrombose de la lumière ;
- **les biopsies cutanées et neuromusculaires dirigées ont la meilleure rentabilité pour le diagnostic**



**IV. Maladies auto-immunes**  
**F. Exemples de MAI intermédiaires**

# F1. polyarthrite rhumatoïde

- F d'âge moyen (45-50) ans
- **Clinique++**
  - Raideur matinale  $\geq 3$  articulations
  - Synovite  $\geq 3$  articulations incluant la main et symétriques
  - Nodules rhumatoïdes sous-cutanés
- Auto Ac sont dirigés contre des AG non articulaires (IgG, fibrine, profilagrine..)
- Histologie :



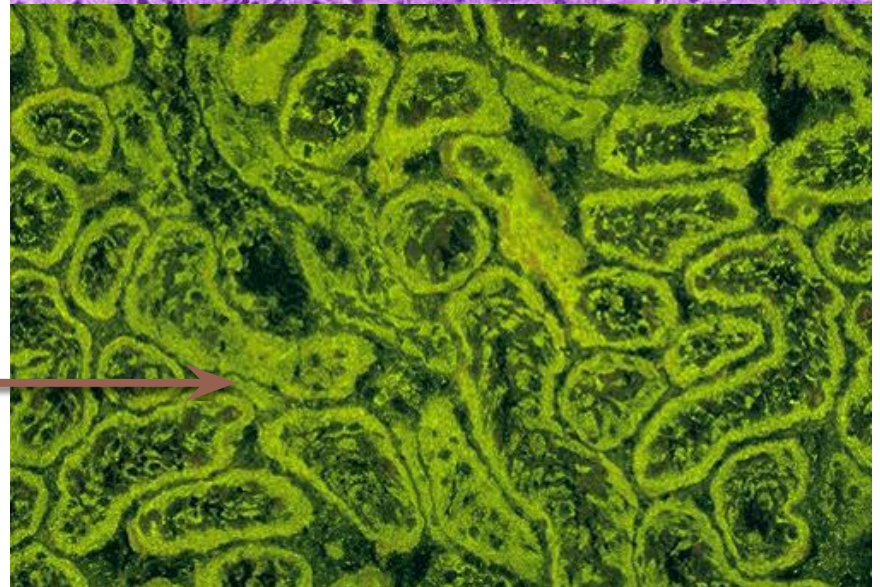
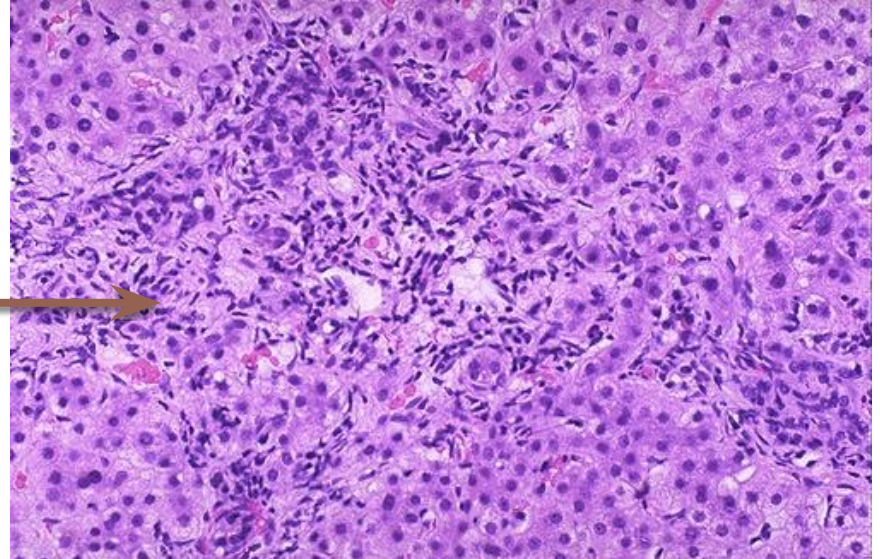


## F2. Cholangite sclérosante/CBP

- Dans cette maladie, les canalicules biliaires sont l'objet d'une inflammation.

Pourtant, l'anticorps qui est isolé dans le sérum n'est pas spécifique du foie : il est en effet dirigé contre les mitochondries

- Ac anti mitochondries





# V. Pathologies associées aux déficits humains

On distingue :

- **Déficits immunitaires primitifs ou congénitaux**

- Plus de 100 types sont décrits

- Ils sont classés en fonction de la composante principale du système immunitaire qui est déficient, absent ou imparfait

- Nécessitent une greffe de MO, de cellules souches...

- **Déficits immunitaires secondaires ou acquis**

- **Pas d'anomalie histologique spécifique : +++**

*Intérêt de l'étude anatomopathologique dans les complications liées à l'immunosuppression : infections opportunistes, syndromes lympho-prolifératifs (lymphomes) et autres cancers*

# Déficits immunitaires (DI)

## Déficit primitif ou congénital/ Nourrisson+

- les Déficits primitifs de l'Immunité Humorale qui représentent 70 % ,
- les Déficits primitifs de l'Immunité Cellulaire qui en représentent 15 %, avec le plus souvent une composante humorale
- Déficits immunitaires combinés (Cellulaire et Humorale)
- les Déficits primitifs de l'Immunité Non Spécifique ou Immunité Innée
  - ❖ cellules phagocytaires : PN, macrophages
  - ❖ et protéines du complément

## Déficit secondaire ou acquis/ Tout âge

- Endocrinien
- Syndrome d'immunodéficience acquis SIDA
- Gastro-intestinal
- Hémopathies malignes
- Vieillesse
- Malnutrition
- Infectieux
- Rénal
- Traitement immunosuppresseur
- Cancers.....

# V1. Exemples de déficits immunitaires primitifs ou congénitaux

- Déficits primitifs de l'Immunité Humorale

➡ Agammaglobulinémie liée à X

- Déficits primitifs de l'Immunité Cellulaire

➡ Ataxie-télangiectasie

- Déficits immunitaires combinés (Cellulaire et Humorale)

➡ Syndrome de Di George

- Déficits primitifs de l'Immunité Non Spécifique ou Immunité Innée

- ❖ cellules phagocytaires : -PN ➡ Syndrome de Chédiak-Higashi  
-Macrophages ➡ Granulomatoses

chroniques : lésions granulomateuses, touchant plusieurs organes

- ❖ et protéines du complément ➡ Déficit en protéine C1 du complément : lupus érythémateux chronique

## V.2. VIH et rôle de l'anatomie et cytologie pathologique (1)

- Fréquence des infections opportunistes tel que la CMV, pneumocystose, Toxoplasmose, cryptococcose, tuberculose ou les complications tumorales.

- **Anatomie pathologique:**

Le virus du VIH diffuse rapidement après la contamination.

-Il est présent **dans les premiers jours** dans de nombreux tissus et organe dont le système nerveux.

- Localisation ganglionnaire**

Au début le ganglion lymphatique on note une hyperplasie folliculaire avec intrusion des lymphocytes T supresseurs dans les centres germinatifs.

## V.2. VIH et rôle de l'anatomie et cytologie pathologique (2)

**A un stade plus avancé** du sida on note un aspect scléreux atrophique

**-Localisation cutanée:** Il se manifeste par un sarcome de kaposi

**-Localisation pulmonaire:**

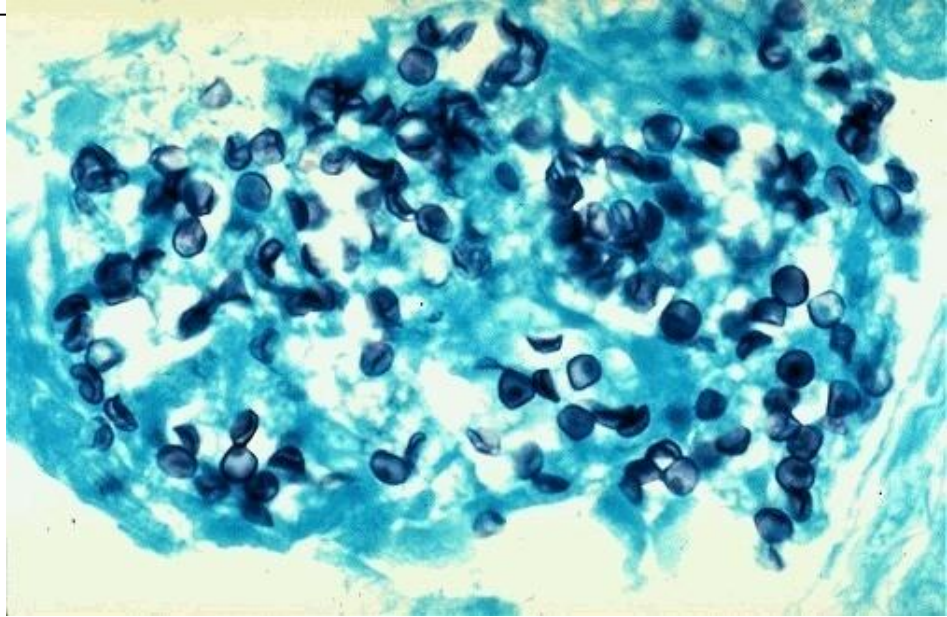
Il se manifeste par une pneumopathie interstitielle lymphoïde.

**-Localisation digestive:**

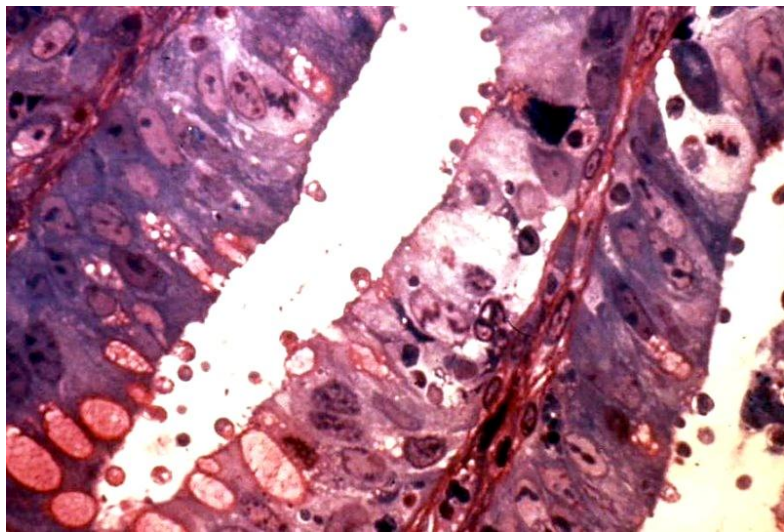
Candidose œsophagienne et divers infections à cytomégalovirus.

**-Le système nerveux:** A côté des infections opportunistes on peut rencontrer des processus prolifératifs tel que les lymphomes B agressifs

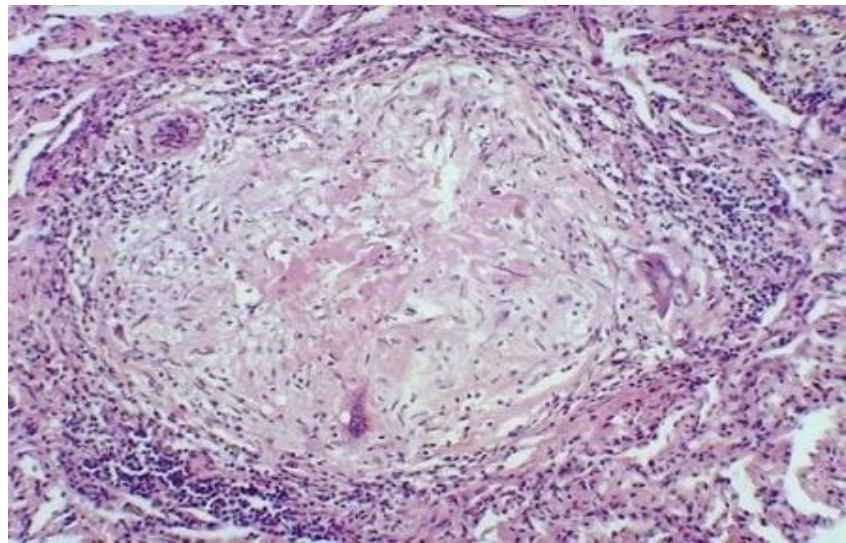




Pneumonie à pneumocystis Carenii

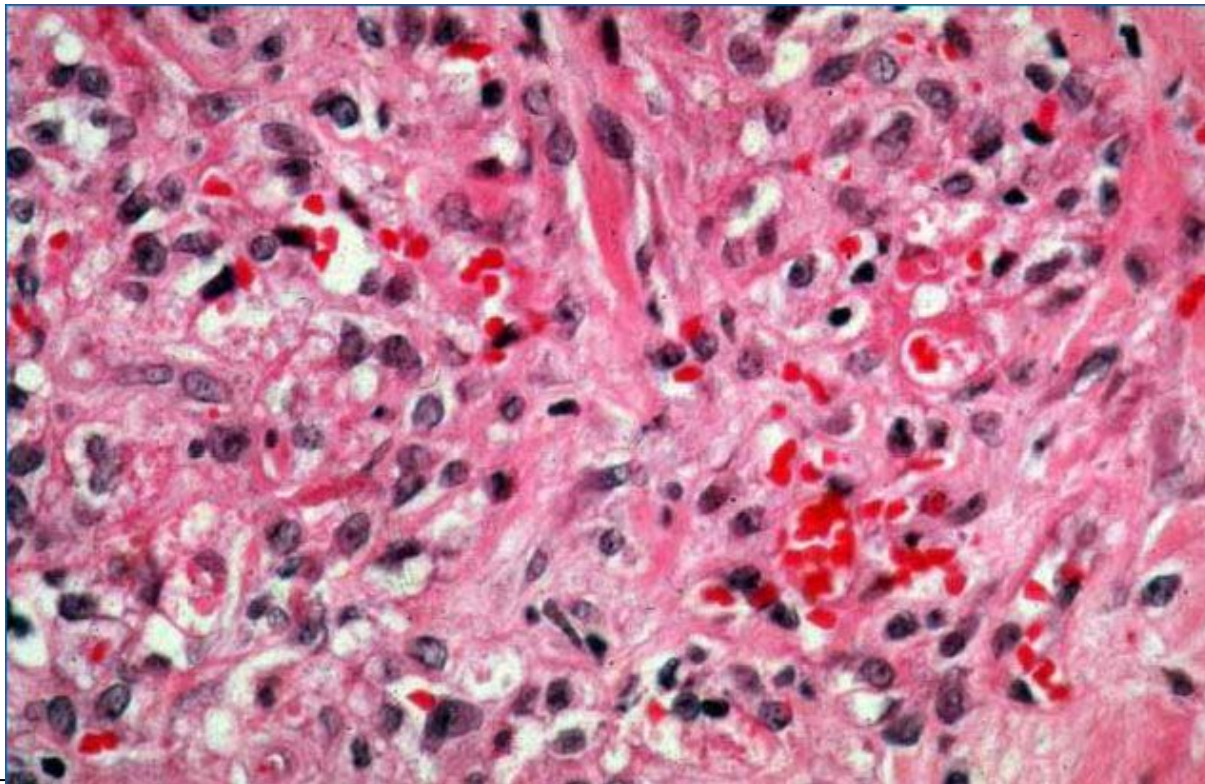


cryptosporidiose



Inflammations granulomateuses





Sarcome de  
Kaposi

## VI. Conclusion

- La pathologie immunologique est un domaine vaste .
- L'anatomie pathologique est primordiale dans l'amélioration de la qualité des diagnostics des maladies auto-immunes, dans la décision thérapeutique dans la pathologie des greffes et dans les complications liées à l'immunosuppression

# Bibliographie

- Robbins et Cotran 10 ème édition Mai 2020 .Pathologic basic of diseases
- Emile .J.F and al. Pathologie générale .Collège français des Pathologistes .Elsevier Masson Ed 2009
- Rôle du pathologiste en transplantation. Revue Médicale Suisse – [www.revmed.ch](http://www.revmed.ch) – 20 février 2008
- Asselah .F. Anatomie pathologique générale. OPU. Ed 2012
- [//www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/déficits-immunitaires/revue-générale-des-déficits-immunitaires](http://www.msdmanuals.com/fr/professional/immunologie-troubles-allergiques/déficits-immunitaires/revue-générale-des-déficits-immunitaires)