

UNIVERSITE MENTOURI DE CONSTANTINE  
FACULTE DES SCIENCES MEDICALES  
DEPARTEMENT DE MEDECINE  
ANNEE UNIVERSITAIRE 2021-2022

**ASPECTS ANATOMO ET CYTOPATHOLOGIQUES  
DES AFFECTIONS IMMUNITAIRES**

DR F. BOULDJENIB

LABORATOIRE CENTRAL D'ANATOMIE ET DE  
CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES

CHU Ibn Badis Constantine

# Aspects anatomo et cytopathologiques des affections immunitaires

## I) Introduction :

- Un état d'immunité est le résultat de l'interaction de nombreux mécanismes spécifiques et non spécifiques.
- Les mécanismes **non spécifiques** font intervenir essentiellement le rôle de **la peau** et des **muqueuses**, de certaines substances **chimiques**, de celui du **complément** et des cellules **phagocytaires**.
- Les mécanismes **spécifiques** sont le reflet de l'activité des **lymphocytes T** et B et de leurs produits.

## II) Rappels :

### 1/Le système du complément:

Le **système du complément** est un groupe de 35 protéines connues du sérum, faisant partie de l'immunité innée. Douze (12) de ces protéines sont directement impliquées dans les mécanismes d'élimination des pathogènes, les autres régulent finement l'activité des premières afin d'éviter une réaction auto-immune.

### 2/Le système d'histocompatibilité: CMH

- Le **complexe majeur d'histocompatibilité (CMH)** est un système de reconnaissance du soi présent chez la plupart des vertébrés. Les molécules du CMH sont à la surface de toutes les cellules nucléées pour le CMH de classe I et les cellules présentatrices de l'antigène pour le CMH de classe II qui assurent la présentation de l'antigène aux lymphocytes T afin de les activer (**lymphocytes B, macrophages, cellules dendritiques et sur les cellules épithéliales thymiques**).
- Chez l'être humain on parle d'antigène HLA
- C'est la clef de l'immunité cellulaire et de la communication entre les cellules. Dans de rares cas, les peptides du CMH peuvent devenir à leur tour responsables de maladies auto-immunes indépendamment de l'immunité cellulaire

## III) Pathologies auto-immunes :

### A) Définitions :

- Les maladies auto-immunes résultent de la mise en activité des effecteurs du système immunitaire contre des constituants du soi.
- ON distingue 02 groupes : (voir annexe1)
  - Maladies auto-immunes systémiques (plusieurs cibles tissulaires de différents organes)
  - Maladies auto-immune spécifiques d'organes
- 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.

Maladies auto-immunes systémiques	Maladies auto-immunes spécifiques d'organe
Lupus systémique	Glandes endocrines :
Syndrome de Gougerot-Sjögren	- Thyroïdites (Basedow, Hashimoto)
Syndrome de Reiter	- Diabète de type I
Polyarthrite rhumatoïde	- Maladie d'Addison (surrénales)
Sclérodémie systémique	Foie et tube digestif :
Polymyosite, dermatomyosite	- Hépatopathies auto-immunes (cirrhose biliaire primitive, hépatite auto-immune, cholangite sclérosante)
Connectivite mixte	- Maladie cœliaque
Polychondrite atrophiante	- Maladie de Biermer
Vascularites primitives	Appareil neuro-musculaire :
Syndrome des anti-phospholipides	- 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

**Annexe01 : Tableau nosologique des maladies auto-immunes**

**B) 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 pan artérite noueuse sur une pièce de cholécystectomie)
  - Recherche et confirmation diagnostiques (exp. Biopsie de l'artère temporale et la maladie de Horton)
  - Evaluation du pronostic et suivie de la maladie (exp : les vascularite)

**C) Aspect histopathologiques :**

- 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.

**D) Les vascularites :**

- Une vascularite est une pathologie impliquant l'inflammation des parois vasculaires.

- Peut toucher les artères (petit : moyen et gros calibre), les capillaires, les veines ou une combinaison de ces vaisseaux
- **Les signes histologiques comprennent :**
  - Un Infiltrat inflammatoire des parois vasculaire (lymphocytaire ou des PNN)
  - Nécrose des cellules endothéliales
  - Dépôts fibrinoides
  - Avec, parfois une extravasation des hématies
  - Des signes histologiques propres à chaque pathologie. EXP: la maladie de Wegener ( vascularite nécrosante des vaisseaux de petit et moyen calibre, inflammation granulomateuses de l'appareil respiratoire et une glomérulonéphrite nécrosante)

#### IV) Pathologie des greffes :

##### A) Introduction / définitions :

- La transplantation représente le traitement de choix de certaines déficiences des fonctions vitales.
- Un des buts de la recherche actuelle en immunologie est de permettre la transplantation de tissus chez l'homme en évitant le rejet ou la réaction du greffon contre l'hôte
- La prévention repose sur une bonne histocompatibilité et le traitement immunosuppresseurs (Inactivation de la réponse immunitaire), cependant ; le risque majeur est représenté essentiellement par les infections et les cancers (lymphoproliférations liées à l'EBV)
- La **transplantation**: le 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**: la transposition de tissus ou de cellules chez un receveur sans anastomose vasculaire( peau, cornée, moelle osseuse)

##### B) Le rejet de greffe :

###### 1. Rejet de greffe hyperaigu-vasculaire :

- Survient pendant l'intervention chirurgicale, dès le déclampage.
- Entraine une congestion massive et brutale de tout l'organe transplanté et arrêt brutal et définitif de sa fonction.
- Mécanisme : présence, chez le receveur, d'anticorps dirigés contre des épitopes présents sur les cellules endothéliales de l'organe greffé.

###### 2. Rejet de greffe aigu et cellulaire :

- Résulte de l'immunisation du receveur contre les antigènes du complexe majeur d'histo-compatibilité du donneur et médié par des lymphocytes T effecteurs du receveur
- Plusieurs jours pour se développer, peut survenir après des mois ou des années, en fonction des fluctuations des traitements immunosuppresseurs.
- Rein: l'aspect histologique est celui d'une glomérulite avec un infiltrat interstitiel dense à cellules mononuclées et d'un œdème, associés à une discrète hémorragie interstitielle
- Les lymphocytes T CD8 + infiltrent les structures épithéliales tubulaires (tubulite) entraînant une nécroses tubulaires focales et les cellules endothéliales (endothélite).
- Foie: Infiltrat inflammatoire portal, avec des lésions de cholangite et d'endothélite.

###### 3. Rejet de greffe chronique :

- Diminution progressive de la fonction du greffon, en l'absence de causes mécaniques ou infectieuses.

- Il apparaît après quelques mois et entraîne une perte totale de la fonction du greffon suite à plusieurs épisodes de rejet aigu
- Fait de lésions vasculaires, associées à des lésions atrophiques et/ou fibreuses des structures épithéliales du greffon avec épaississement intimal sténosant, une fibrose pariétale et parfois une accumulation d'histiocytes spumeux
- La **glomérulopathie d'allogreffe**: elle est caractérisée par un aspect en double contour de la membrane basale des capillaires glomérulaires, associé à une hyperplasie mésangiale
- Greffons pulmonaires : bronchiolite oblitérante.
- Foie : 10 % des cas un syndrome d'appauvrissement en canaux biliaires (ductopénie)

#### **4. Réaction du greffon contre l'hôte:**

##### **Avant le 100<sup>e</sup> jour :**

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

##### **Après le 100<sup>e</sup> jour : réaction chronique**

- Se manifeste par des lésions cutanées diffuses d'aspect sclérodermiforme, avec fibrose et destruction des annexes.
- L'atteinte hépatique des canaux biliaires se traduit par un ictère cholestatique.

#### **V) Les déficits immunitaires :**

##### **A) Définition :**

- Le défaut d'un mécanisme immunitaire qu'il soit spécifique ou non spécifique se traduit par une défaillance de la réponse immunitaire et de là, par des infections bactériennes, fongiques ou virales plus ou moins graves mais récidivantes.
- Il est à distinguer :
  - **Les déficits immunitaires primitifs (DIP)** où le désordre fondamental est une réponse immunitaire insuffisante ou nulle aux différents stimuli antigéniques. La plupart des DIP sont des maladies génétiques.
  - **Les déficits immunitaires secondaires :** le déficit immunitaire peut être secondaire à certaines affections ou à certaines thérapeutiques.

##### **B) Déficits primitifs de l'immunité spécifique :**

Les DIP résultent de l'incapacité de produire une réponse immunitaire de type humorale et/ou cellulaire, et constituent un éventail très vaste d'affections.

##### **1. Déficits de l'immunité humorale:**

- C'est un déficit de développement ou de fonction des lymphocytes B)
- Les défauts de production complets ou partiels en immunoglobulines constituent les entités les plus fréquentes des déficits immunitaires :

##### **▪ L'agammaglobulinémie liée au sexe = Maladie de Bruton :**

- Un déficit pur en lymphocytes B dans le sang et les organes lymphoïdes et donc en plasmocytes.

- Un défaut de la différenciation des cellules médullaires pré-B en lymphocytes B matures. Ceci est dû à différentes mutations du gène XLA codant pour une protéine tyrosine kinase (btk) spécifique de lignée B et indispensable au développement des lymphocytes B.
- La transmission est récessive liée au chromosome "X" ( les garçons).

- **Les hypogammaglobulinémies communes à expression variable (CVID) :**

- Un groupe de maladies très hétérogènes. Il inclut des déficits immunitaires congénitaux ou acquis
- Le CVID se caractérise par un déficit d'intensité variable de la production de tous les isotypes d'immunoglobulines lié à un trouble de la différenciation du lymphocyte B en plasmocyte.

- **Le syndrome d'hyper IgM (Déficit en CD40L) :**

- Caractérisé biologiquement par des taux très diminués d'IgA et d'IgG avec des taux normaux ou souvent élevés d'IgM.
- Ce syndrome à transmission récessive liée au sexe est dû à différentes mutations du gène codant pour la molécule CD154 (=CD40L) responsable d'un défaut de coopération "Lymphocyte T/ Lymphocyte B" et surtout l'interaction CD40/CD40L pour la commutation isotypique (switch) pour produire un Ac d'isotype différent.

- **Les déficits sélectifs en Ig :**

- **Le déficit sélectif en IgA :** Ce syndrome est défini par une absence totale ou quasi-totale d'IgA sans déficit des autres classes d'Ig. C'est l'affection la plus fréquente des déficits immunitaires primitifs.
- **Autres déficits sélectifs :** Le déficit total en IgG n'a pas été décrit, mais des déficits en certaines sous classes d'IgG ont été rapportées.

## **2. Déficiences de l'immunité cellulaire (déficit de développement ou de fonction des lymphocytes T) :**

- **Le syndrome de Di George :**

-Il s'agit d'une embryopathie correspondant à une absence de développement des 3ème et 4ème arcs branchiaux.

-C'est un syndrome rare et caractérisé par :

- Une aplasie thymique ou le plus souvent une hypoplasie importante,
- Une absence des parathyroïdes (à l'origine du signe le plus précoce qui est la tétanie néonatale),
- Des malformations de la face et du cœur.
- L'absence de lymphocytes T circulants, alors que le nombre de lymphocytes B est normal ou élevé.

- **Le déficit en purine nucléoside phosphorylase (PNP) :** Le déficit en cette enzyme qui intervient dans le métabolisme des bases puriques retentit principalement sur le développement des lymphocytes T.

## **3. Déficiences immunitaires combinées sévères (DICS) :**

-Dans ce cadre sont regroupées des formes hétérogènes et les plus sévères des déficits immunitaires.

- **Le DICS lié au sexe :**

-Le plus fréquent des DICS, il est dû à des mutations du gène codant pour la chaîne gamma commune aux récepteurs des cytokines ; IL-2, IL-4, IL-7, IL-9 et IL-15. La maladie se caractérise par l'effondrement des lymphocytes T et des NK et la présence en nombre normal ou élevé des lymphocytes

### **C) Déficits primitifs de l'immunité innée :**

#### **1. Déficits de la phagocytose ou de la bactéricidie :**

##### **▪ La granulomatose septique chronique :**

-C'est une incapacité des cellules phagocytaires à produire les radicaux libres oxygénés ( $O_2^-$ ,  $H_2O_2$ , ...) nécessaires à la mise à mort intracellulaire des organismes phagocytés ; ceci par déficit en NADPH oxydase.

- De transmission récessive liée au sexe, ce déficit entraîne des infections sévères et récidivantes aux germes qui restent vivants au niveau des cellules phagocytaires avec formation de granulomes (bactérienne et surtout fongique: *Aspergillus* spp).

-L'immunité cellulaire et humorale est normale, les polynucléaires et les macrophages ont une activité phagocytaire normale mais leur activité bactéricide est très diminuée.

-La maladie se manifeste dès les premiers mois de la vie, par des infections fréquentes au niveau du colon, vessie, poumon

- La peau (pyodermite), des ganglions (adénite), l'os et du foie sont également touchés.

▪ **Le déficit en G6PD :** Cette affection se traduit par des manifestations infectieuses associées à une anémie hémolytique.

▪ **Le déficit en myéloperoxydase**

#### **2. Déficits de la mobilité ou de l'adhérence des phagocytes :**

##### **▪ Le déficit en molécules d'adhésion des leucocytes:**

-Entraîne un défaut d'adhérence et de mobilité des leucocytes et phagocytes.

-Plusieurs déficits, le mieux connu est celui en LFA-1 (Leukocyte Function Antigen 1), qui se manifeste par des infections bactériennes sévères sans pus et avec hyperleucocytose.

-Les infections apparaissent dès la naissance et il existe fréquemment une omphalite et le signe le plus précoce est un retard de chute du cordon ombilical.

#### **3. Déficits en protéines du complément :**

-Les déficits héréditaires de chacune de ces protéines peuvent avoir des conséquences pathologiques. Les manifestations cliniques peuvent varier selon le déficit en cause.

### **D) Déficits immunitaires secondaires :**

-Ils sont d'une très grande fréquence et touchent plus volontiers l'immunité cellulaire que l'immunité humorale.

- **Les infections** virales, bactériennes ou parasitaires sévères peuvent être la conséquence d'un déficit immunitaire, elles peuvent aussi en être la cause (le SIDA +++, la tuberculose, le paludisme, ...).

-**Plusieurs cancers** s'accompagnent d'un déficit immunitaire qui est souvent majoré par les traitements anticancer.

-**De nombreux traitements** ont une activité immunosuppressive.

-Un déficit immunitaire peut être engendré par **la malnutrition** (kwashiorkor, marasme).

**Bibliographie:**

1. Calonje, E Breen, T Lazar, A Mkee, P. Mckee's pathology of the skin. Fourth édition,2012
2. Laffy, B. Rejet infra-clinique en transplantation rénale: impact sur la survie à long terme des greffons. Médecine humaine et pathologie. 2016. dumas-01647655
3. Abadjian, G. Pathologie auto-immune et des greffes,USJ,2014
4. Site internet: Université Médicale Virtuelle Francophone. 2011-2012 UMVF, mise à jour:01/07/2012