

UE2 : Anatomie pathologique
Pr M. Peuchmaur (service de pathologie, Hôpital Robert Debré)
Le 10/11/2016 de 13h30 à 15h30
Ronéotypeuse : Marie Barnabé
Ronéoficheuse : Emma Fornaro

Cours n°3 d'anatomie pathologique Inflammation : généralités, inflammation aigüe

Le professeur n'a pas accepté de relire la ronéo. Les points importants sur lesquels il a insisté sont indiqués dans le cours. C'est une introduction au processus inflammatoire, qui est un processus complexe, donc son approche est synthétique et résumée.

Sommaire

- I. GÉNÉRALITÉS SUR L'INFLAMMATION
- II. ACTEURS DU PROCESSUS INFLAMMATOIRE
- III. CARACTÉRISTIQUES DE L'INFLAMMATION
- IV. DESCRIPTION DE L'INFLAMMATION
 - A. La phase vasculo-sanguine ou exsudative
 - B. La phase cellulaire
 - C. Le résultat
 - D. Chronicisation et inflammation pathologique
- V. FORMES DE L'INFLAMMATION
 - A. Formes aiguës
 - B. Formes particulières / spécifiques
 - C. Forme chronique
- VI. ANALYSE DE L'INFLAMMATION
 - A. Caractérisation de l'inflammation
 - B. Exemple illustratifs

I. GÉNÉRALITÉS SUR L'INFLAMMATION

Le processus inflammatoire est un processus **universel** extrêmement important, qui désigne l'ensemble des phénomènes réactionnels déclenchés par un agresseur. C'est un processus **physiologique** et **normal** mettant en œuvre des défenses locales innées, locales adaptatives et générales (exprimées par un syndrome inflammatoire), qui a lieu dans tous les tissus de l'organisme.

Son but est de limiter (*la réponse à la zone lésée*), réparer (*le tissu*) et arrêter (*la réponse par rétrocontrôle*). Elle nécessite la reconnaissance de l'agresseur par une cellule, un dialogue entre cellules et la production de médiateurs protéiques pro- et/ou anti-inflammatoires, de facteurs chimioattractants et de molécules associées (molécules d'adhérence...).

L'inflammation comporte des phénomènes généraux et locaux. Le processus général est lié à la production de molécules hépatiques qui jouent sur le cerveau et qui expliquent par exemple la fièvre (un des signes du processus inflammatoire dans l'organisme). Le processus local est étudié par les anatomopathologistes. *Dans ce cours, on ne verra que la phase locale de l'inflammation.*

II. ACTEURS DU PROCESSUS INFLAMMATOIRE

Trois acteurs essentiels interviennent pour mettre en place le processus inflammatoire :

- les vaisseaux, et plus particulièrement les cellules endothéliales
- les cellules effectrices
- les cellules cibles

Cellules endothéliales

Les cellules endothéliales, qui bordent la lumière des vaisseaux, sont les cellules les plus importantes du processus inflammatoire. En effet, le premier acteur de l'inflammation est la **vascularisation terminale** présente dans quasiment tous les tissus (sauf quelques exceptions comme le cartilage, non vascularisé). Ainsi il peut se dérouler dans **n'importe quel** tissu à partir du moment où ce dernier contient des structures vasculaires.

Cellules effectrices

Associées aux cellules endothéliales, on trouve des « cellules de l'inflammation » (*terme très générique*), composées de populations cellulaires multiples. On peut les résumer en deux grands groupes : les cellules **polynucléés** et les cellules **mononucléées**, produites dans la moelle osseuse, qu'on retrouve souvent ensemble mais n'ont pas tout à fait le même rôle.

Cellules **polynucléées** : petites cellules (15-20 μm) au noyau polylobé, qui contiennent des grains dans leur cytoplasme :

- polynucléaires neutrophiles (grains sans couleur après coloration) : capables de **microphagocytose** (phagocytose de petits agresseurs comme les bactéries)
- polynucléaires éosinophiles (grains très rouges)
- polynucléaires basophiles

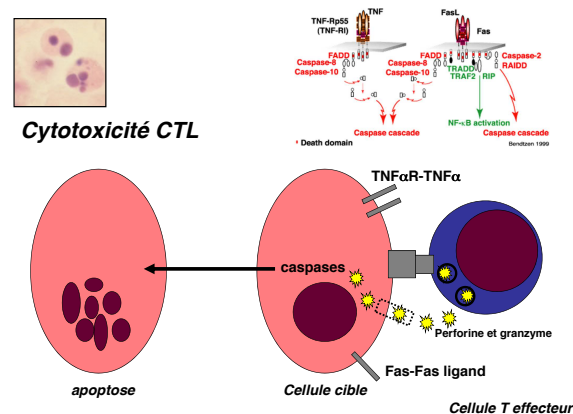
Cellules **mononucléées** : cellules rondes :

- lymphocytes : populations cellulaires complexes obtenues par différenciation et maturation de blastes primitifs dans la moelle
- monocytes/histiocytes/macrophages : ont une fonction essentielle de (macro)**phagocytose** sur des structures plus importantes comme les corps étrangers (ex : écharde)

Ces cellules fonctionnent ensemble et donnent une réponse immune complexe. L'inflammation fait en effet intervenir en un continuum la réponse innée (immédiate, intervient en premier, indépendante de l'antigène) et la réponse adaptative (dépendante de l'Ag).

Point sur les cellules immunitaires dans l'inflammation :

- Histiocytes / monocytes / macrophages
Ils interviennent en premier Ils sont capables de reconnaître tout ce qui agresse les tissus.
- PNN, PNE
Ils sont très importants pour l'inflammation, car leurs grains contiennent notamment des enzymes susceptibles d'intervenir dans le processus inflammatoire.
- Cellules dendritiques (cellules présentatrices d'antigène)
- Lymphocytes NK (Natural Killer)
Ces lymphocytes interviennent dans l'immunité **innée** car ne sont pas « primés » par l'Ag, ils sont donc extrêmement utiles à la défense **immédiate**.
- Lymphocytes B (récepteur : Ig membranaire)
Parmi les LB matures, on compte notamment les plasmocytes dont le rôle est la sécrétion d'**immunoglobulines**. En raison du processus inflammatoire, on peut observer par exemple une hypergammaglobulinémie dans les résultats des examens biologiques.
- Lymphocytes T (récepteur : récepteur T capable de reconnaître l'Ag)
Cellules CD4+ et CD8+ « primées » par l'Ag donc capables de le reconnaître plus vite.



Exemple du lymphocyte T CD8+ cytotoxique (CTL)

En fin de lignée des LT, la cellule **effectrice finale** est la cellule T cytotoxique ou **CTL**. Elle est en général de phénotype **CD8+** (*à retenir*). Elle agit selon un système très astucieux et ancien trouvé par la vie : la cytotoxicité de contact dépendante du système HLA.

Le CTL comporte dans son cytoplasme des grains cytotoxiques, contenant notamment des enzymes destructeurs (les granzymes) et de la perforine. Grâce à un système ligand-récepteur complexe dépendant du système **HLA**, il est capable de reconnaître et de se coller à une cellule cible. Il forme alors une **synapse** qui ressemble à celle des neurones : c'est donc une cytotoxicité **de contact**. La **perforine** crée un pseudo-canal dans la membrane de la cellule cible, ce qui permet d'y injecter des **granzymes** capables de couper l'ADN et de déclencher l'apoptose.

Ce mécanisme est la base de la toxicité et une des bases de la défense de l'organisme au cours des processus inflammatoires. Il explique également pourquoi il est fondamental de connaître la phase locale de l'inflammation en anatomie pathologie : c'est cellule par cellule que se fait la défense de l'organisme contre un agresseur, à l'endroit où se passe l'inflammation.

III. CARACTÉRISTIQUES DE L'INFLAMMATION

inflammation

- Réponse universelle après une agression
- Agresseurs: infectieux, chimique, physique (UV, électrique, thermique,...), diverses pathologies (cancer,...)
- **Évènement initiateur**, identifié ou non
 - Cellule de 1ère ligne, messenger entre l'agent pathogène et l'organisme
 - Protéine pro-inflammatoires: TNF α , IL1
- **Effets**
 - Vaisseaux, cellules endothéliales, polynucléaires
 - Différents types cellulaires
- **Evolution**
 - Auto-entretien, amplification, chronicité
 - Résolution: notion d'antagonistes ou de protéines antiinflammatoire: IL10, TGF β , IL4, IL1ra, et cicatrisation

Le processus inflammatoire est une réponse **universelle**, qui comporte une phase locale et une phase générale, et qui peut avoir lieu dans tous les tissus vascularisés. Les cellules endothéliales jouent donc un rôle fondamental (*on va voir pourquoi*), accompagnées des cellules effectrices et cibles. Ce système existe dans tous les organismes ; c'est donc un processus très conservé dans la vie.

Cette réponse universelle va se déclencher **quelque soit** l'agresseur. On peut citer par exemple :

- infection : bactéries, virus
- agression physique : électrique, thermique, UV
- agression chimique : agents toxiques, acides, basiques, toxines, venins
- agresseurs endogènes : cancer (il existe beaucoup d'études sur la réaction inflammatoire qu'il provoque et les possibilités thérapeutiques qui en découlent, notamment d'immunothérapies)

L'évènement qui initie ce processus n'est pas bien connu en termes **moléculaires**. On va simplement dire que l'**évènement initiateur** existe et qu'il met en jeu des molécules présentes sur les pathogènes et des récepteurs présents sur certaines cellules de l'organisme capables de reconnaître une **multitude** de ces molécules. Toutes les cellules qui sont à une frontière (peau, muqueuse digestive...) sont ainsi capables de reconnaître et de dialoguer avec l'extérieur qui les environne.

Quand une cellule de l'organisme, qu'on appelle **cellule de première ligne**, fait cette reconnaissance, elle sert de messenger en sécrétant des molécules pro-inflammatoires qui ont des effets sur les acteurs de l'inflammation : *le prof demande de retenir principalement* **TNF** (Tumor Necrosis Factor) et **IL1**. Certaines d'entre elles, extrêmement importantes, sont appelées **cytokines**.

Exemple du revêtement cutané :

En bricolant, on se blesse avec une écharde (*le prof a l'air de beaucoup aimer les échardes*). L'interruption du revêtement cutané permet l'introduction de bactéries. Comment avoir une réponse là où se trouve la plaie et pas sur l'autre bras, la tête ou les pieds ? Là où il y a eu l'effraction cutanée, les cellules épithéliales sont capables par leurs récepteurs **PRR** (*Pattern Recognition Receptor*) de reconnaître des **PAMPs** (*Pathogen Associated Molecular Patterns*). Avec ce système ligand-récepteur, la production de cytokines est **locale** : elle active les cellules endothéliales et appelle les polynucléaires là où a lieu l'agression.

IV. DESCRIPTION DE L'INFLAMMATION

Quelque soit la situation pathologique, l'inflammation aiguë suit un schéma général **absolu**, constant et universel. Il se déroule dans le même ordre (phase vasculo-sanguine ou exsudative, phase cellulaire, résultat) et aboutit toujours au même résultat.

A. La phase vasculo-sanguine ou exsudative

L'événement initiateur et la production de cytokines pro-inflammatoires ont eu lieu. Les cellules endothéliales au repos vont **s'activer** : elles sécrètent des **intégrines** et produisent des **cytokines**. D'un point de vue morphologique, le vaisseau va considérablement augmenter de taille.

Congestion active

L'augmentation de la taille du vaisseau (vasodilatation) est provoquée par la **congestion active**, qui est un mécanisme actif car dépendant de la production de molécules pro-inflammatoires. On l'oppose à la congestion passive, qui est une stase provoquée par exemple par une insuffisance cardiaque. La vasodilatation explique la rougeur et la chaleur de la peau.

Œdème inflammatoire

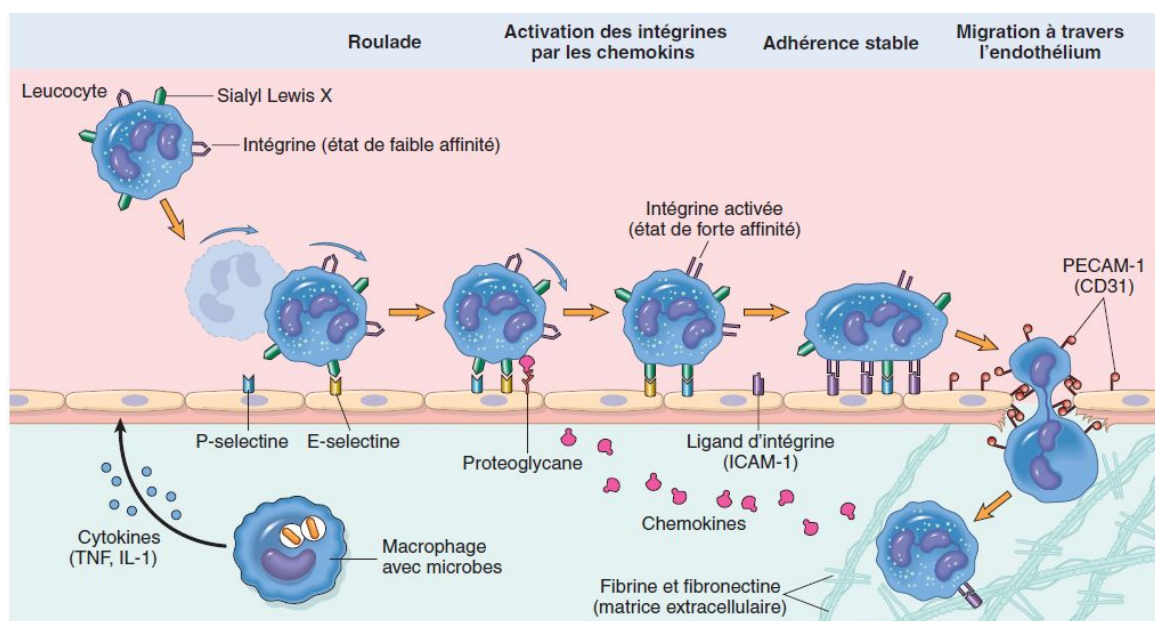
La vasodilatation permet d'augmenter le volume de sang (donc de plasma) dans le vaisseau. Combinée à l'augmentation de la perméabilité sous l'effet de médiateurs chimiques, cela entraîne le passage du plasma (exsudat) à travers la paroi vasculaire, ce qui provoque un **œdème inflammatoire**. Il explique le gonflement et la douleur (irritation des terminaisons nerveuses).

Diapédèse leucocytaire (à bien connaître car tombe souvent +++) et phagocytose

Le sang circule extrêmement vite (« c'est plus qu'une autoroute française, ça va à plus de 130 »), les cellules circulent donc également à toute vitesse et n'ont pas le temps de s'arrêter. En provoquant la dilatation des vaisseaux, le processus inflammatoire permet un ralentissement du flux sanguin (augmenter le diamètre fait diminuer la vitesse).

La diapédèse ne repose pas seulement sur un phénomène de mécanique des fluides mais aussi sur un mécanisme moléculaire et chimique. Grâce à l'expression de sélectines et d'intégrines par les cellules endothéliales, les cellules circulantes vont traverser la paroi vasculaire avec l'œdème. C'est un mécanisme essentiel qu'on appelle la **diapédèse leucocytaire**. Elles s'accumulent au foyer de l'inflammation et effectuent leur travail de dégradation du pathogène, notamment par la **phagocytose**.

En bonus et parce qu'on vous aime, une image expliquant la diapédèse leucocytaire issue de l'outil Internet. Elle n'est évidemment pas à retenir mais ça permet de mieux comprendre tout ce bordel.



Les leucocytes subissent une roulade, puis sont activés et adhèrent à l'endothélium, enfin traversent cet endothélium et se dirigent vers le site de la réaction inflammatoire selon un gradient chimioattractant. Plusieurs molécules jouent un rôle important au cours de ce processus multiétapes : les sélectines pour la roulade, les chimokines pour l'activation des leucocytes et des intégrines (passage vers un état de forte affinité) pour l'adhérence stable à l'endothélium.

On est ainsi en place d'un système d'une incroyable finesse et d'une intelligence absolue : la réaction inflammatoire se passe donc là où il y a agression, la réponse est adaptée et localisée.

B. La phase cellulaire

Une fois que l'œdème est mis en place, des cellules circulantes passent de la lumière du vaisseau au tissu. La phase cellulaire est dans la continuité de la diapédèse leucocytaire : les cellules s'accumulent dans le tissu, c'est la **phase cellulaire** de l'inflammation.

C. Le résultat

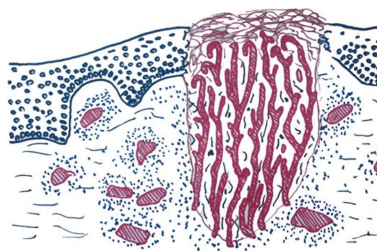
Ainsi l'inflammation n'est pas seulement un phénomène anormal ; elle est aussi comprise comme un phénomène physiologique, qui a pour but de débarrasser un tissu ou un organe de son agresseur et de guérir le tissu ou l'organisme qui a subi l'agression. Son résultat idéal est donc d'enlever l'agent agresseur et de restituer le tissu **ad integrum**.

Ce résultat normal implique l'**arrêt** de l'inflammation, grâce à la production de molécules anti-inflammatoires (**IL10, TGF**). En effet, l'inflammation **évolue** et on a communément l'habitude de faire la différence entre inflammation **aigüe** (normale : phase exsudative, cellulaire et de réparation) et **chronique** (si elle se prolonge). Durant la phase chronique s'installe un processus fondamental qu'on appelle la **fibrose** (*toute l'inflammation chronique sera revue dans un autre cours*).

Une fois qu'on a enlevé l'agent pathogène, il faut réparer le tissu. Deux phénomènes majeurs interviennent :

- **détersion complète** : élimination totale des agents pathogènes (il faut absolument qu'elle soit complète, sinon ça ne peut pas marcher)
- **coaptation** des berges de la perte de substance : accolement des berges et réparation/cicatrisation du tissu.

La perte de substance est alors comblée par un **bourgeon charnu**, tissu néoformé comportant les cellules inflammatoires, des néo-vaisseaux et des fibroblastes (plasticité). On a ainsi une restitution **ad integrum** (ce qui arrive dans plus de 99% des cas). Ce phénomène est normal, physiologique et bénéfique.



Exemple d'une plaie cutanée réparée correctement

Une plaie cutanée cause une interruption du tissu, qui permet l'introduction de bactéries. Immédiatement les cellules de première ligne (ex : cellule épidermique ou dendritique) vont prévenir en produisant des cytokines et être responsables de la congestion vasculaire. On a ensuite l'œdème et le passage de cellules inflammatoires. Les PNN vont détruire les bactéries avec quelques macrophages qui vont phagocyter pour nettoyer.

On a donc détersion et coaptation. Si la perte de substance est petite (ex : excoiriation), on a une réparation quasi imperceptible. Si l'interruption du tissu est plus importante (ex : se couper avec un gros couteau au lieu d'une écharde), il faut **suturer** pour éviter l'hémorragie et réaliser la coaptation des berges. Il peut donc y avoir nécessité d'une intervention thérapeutique quand la perte de substance est trop importante pour imaginer qu'il puisse y avoir une détersion et une coaptation faciles.

D. Chronicisation et inflammation pathologique

La réaction inflammatoire est normale **si elle s'arrête** : une fois en place, elle doit être capable d'évoluer, d'être **résolutive** (= de s'arrêter). Lorsque le système immunitaire a débarrassé l'organisme de l'agresseur, elle doit donc pouvoir sécréter des protéines **anti-inflammatoires**. Elle devient pathologique quand elle ne met pas en place l'arrêt mais **s'auto-entretient, s'amplifie** : elle dépasse son but et entraîne des dégâts liés à **elle-même** et non à l'agresseur.

Si la cicatrisation ne peut pas se faire correctement parce que la perte de substance est trop importante, une **fibrose** va s'installer : c'est un résultat pathologique de l'inflammation. Elle cause notamment les cicatrices après intervention chirurgicale (fibrose du derme dont l'importance peut varier). Selon sa taille, une cicatrice peut être bénigne ou poser de graves problèmes fonctionnels.

Le résultat est également pathologique quand la réparation épithéliale est de mauvaise qualité ou varie de la normale. Lorsque l'épithélium se répare mal, on a une altération de la structure du tissu dans lequel s'est portée l'inflammation, ce qui est potentiellement délétère. La réparation épithéliale est fondamentale, se passe bien en règle générale mais peut avoir des variantes plus ou moins graves (cirrhose, métaplasie, hyperplasie) (*point à retenir*).

Exemple de résultats pathologiques dans le foie

Il existe des **virus hépatotropes** (« j'espère que vous êtes tous vaccinés parce que le personnel médical y est particulièrement exposé »), qui tuent eux-mêmes ou via l'inflammation qui dépasse son objet les cellules épithéliales du foie et les hépatocytes. Il arrive alors que la réparation se fasse mal et aboutisse non pas à un tissu hépatique de bonne qualité, mais à un tissu où siège une fibrose et des nodules épithéliaux de réparation qui altèrent l'architecture du foie. Cela peut aboutir à une cirrhose.

La réparation peut aussi être anormale mais non grave : c'est l'exemple de la métaplasie malpighienne du col utérin. La jonction pavimento-cylindrique des épithéliums du col est la cible des virus du groupe HPV et le point de départ des cancers du col. On observe après une infection une cervicite et un changement de l'épithélium cylindrique (endocol) en épithélium malpighien (exocol) qui remonte dans l'endocol.

V. FORMES DE L'INFLAMMATION

Si le schéma général de l'inflammation s'applique **sans aucune exception**, le **temps** de chaque phase varie. On peut ainsi voir des formes différentes de l'inflammation en fonction de la durée de chaque phase (dépend de la nature de l'agresseur et du type de réponse mise en place par l'organisme).

A. Formes aiguës

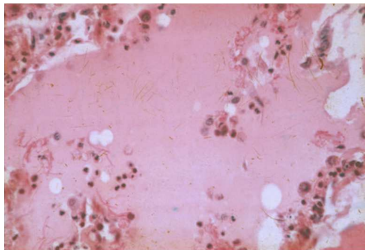
- **Congestive** : la congestion prédomine
- **Œdémateuse** : l'œdème prédomine
Souvent ces deux inflammations vont ensemble. Un coup de soleil léger est par exemple une inflammation en phase congestive et œdémateuse (ce qui explique la peau rouge et gonflée).
- Fibrineuse
- **Fibrino-leucocytaire** : la diapédèse leucocytaire prédomine, accompagnée d'une accumulation de fibrine
- Hémorragique
- Gangréneuse
- **Purulente** (abcès, phlegmon)

Exemple d'inflammation d'un alvéole pulmonaire :

Ce processus se voit dans les tissus. Une alvéolite est une inflammation des alvéoles pulmonaires. (*-ite est le suffixe de l'inflammation*)

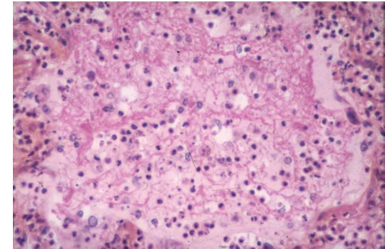


La flèche désigne le septa qui sépare deux alvéoles pulmonaires. Il contient les capillaires servant aux échanges gazeux, où ne passe normalement qu'une seule hématie à la fois. Ici, on en voit une dizaine du fait de la **congestion active**.



← Le plasma dans l'alvéole indique la présence d'un **œdème inflammatoire** (alvéolite œdémateuse).

On observe ici une alvéolite fibrino-leucocytaire. →

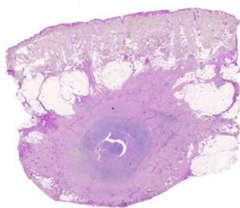


Inflammation purulente

Quand il n'y a pas de résolution de l'inflammation, quand le tissu n'a pas pu se débarrasser de l'agent pathogène (infection bactérienne notamment), peut se constituer une inflammation **purulente**, forme pathologique extrêmement importante du processus inflammatoire.

L'**abcès** correspond à la géographie particulière de l'inflammation purulente (*point important, doit être connu +++*). Il est causé par un échec des cellules effectrices : les polynucléaires mobilisés se trouvent devant des agents pathogènes qu'ils ne réussissent pas à détruire, voire devant des agents qui les détruisent. Cette dernière situation correspond souvent à une espèce de suicide : le PNN capable de microphagocytose capte les bactéries et déverse ses enzymes dans les phagolysosomes (petites structures cytoplasmiques). En déversant ces enzymes très toxiques, il est supposé détruire la bactérie. Quand il y a trop de bactéries ou que la bactérie est résistante, il ne peut pas les détruire toutes et ne parvient plus à se réguler. Il est atteint par ses propres enzymes et se détruit lui-même : on l'appelle alors un **pyocyte** (PNN altéré, détruit).

Le pus est donc défini comme une forme de l'inflammation aigüe dans laquelle on observe un accumulation de PNN détruits ou pyocytes.



Autour de l'abcès (ici sous-cutané), on observe tout le processus inflammatoire. Au centre, on retrouve les pyocytes ; autour on retrouve un tissu inflammatoire dans lequel il y a énormément de vaisseaux congestifs, beaucoup de cellules inflammatoires ; puis on trouve une **coque fibreuse** autour. Cette coque fibreuse empêche l'abcès de se résorber seul : une fois constitué, on ne peut pas compter sur une évolution naturelle, il nécessite une intervention médicamenteuse (ex : antibiotiques) ou chirurgicale.

B. Formes particulières / spécifiques

Le prof préfère le terme « particulière » au terme « spécifique » car historiquement « spécifique » désigne l'inflammation granulomateuse, mais on pourra trouver les deux termes.

- **Granulome**
- Immunes dont rejet
- Macrophagique (Gell et Combs)

Les formes particulières de l'inflammation sont importantes car elles sont particulières à certains groupes de maladies. Elles tiennent au fait que dans les populations cellulaires supposées intervenir dans l'inflammation, il existe des variantes dont le **granulome** (ou inflammation granulomateuse).

Granulome (que l'on doit connaître)

Il intervient au moment de la phase cellulaire : vont s'accumuler des cellules de la lignée mononuclée (surtout de type histiocytes/monocytes/macrophages) sous forme de **granulomes** (amas arrondis). Le granulome est important car c'est un signe fondamental pour orienter la recherche clinique. En effet, deux groupes de maladies donnent ce type d'inflammation :

- les maladies causées par des **mycobactéries** (ex : tuberculose) ou quelques autres agents pathogènes (ex : maladie des griffes du chat = bartonellose)
- certaines maladies du système (ex : sarcoïdose)

Le prof demande de retenir ces maladies liées au granulome :

Sarcoïdose ou maladie de Besnier-Boeck-Schaumann (BBS) : maladie du jeune adulte qui donne notamment des adénopathies et des formes pulmonaires ressemblant cliniquement à la tuberculose

Maladie de Crohn : maladie inflammatoire digestive fréquente chez les adolescents et les adultes. Lorsqu'on constate un amaigrissement, des signes digestifs (diarrhées), des douleurs abdominales, qu'on réalise une biopsie digestive et qu'on trouve un granulome, c'est la maladie de Crohn.

Ainsi l'analyse du processus inflammatoire local a réellement des conséquences cliniques. On peut aussi donner comme exemple une adénopathie persistante chez l'adolescent. On réalise une biopsie d'exérèse du ganglion pour éliminer une maladie de Hodgkin. Souvent, on se rend compte qu'au lieu de trouver un lymphome hodgkinien, on trouve une pathologie inflammatoire : on identifie donc une réaction inflammatoire pathologique au lieu d'un cancer.

C. Forme chronique

Comme on l'a vu précédemment, si l'inflammation devient chronique, on entre dans la fibrose.

VI. ANALYSE DE L'INFLAMMATION

A. Caractérisation de l'inflammation

Le prof propose une grille de lecture qui lui est personnelle.

Pour caractériser et comprendre un processus inflammatoire d'un point de vue anatomopathologique, on peut étudier plusieurs points :

1. Identification de l'agent pathogène

Souvent on n'a pas d'agent pathogène. Quand on l'a, il faut le chercher et faire appel au service de microbiologie, car l'identification par les anatomopathologistes est assez grossière.

2. Analyse des populations cellulaires dominantes

Au moment de la diapédèse leucocytaire et de la phase cellulaire, des populations cellulaires mixtes arrivent au tissu, mais l'une peut **prédominer** : PNN, cellules mononuclées, mixte, granulomes... On donne à l'inflammation le nom de la population cellulaire prédominante.

3. Protéines produites (cytokines pro/anti/régulatrices)

On ne les voit pas sur la lame et il y a peu d'intérêt à les doser en clinique, sauf quelques cas particuliers. L'IL8 est nécessaire pour attirer les PNN, tandis que l'IFN γ attire plutôt les CTL.

Exemple d'un cas où il est utile de doser

Un patient présente une pathologie complexe, inconnue, avec un œdème, des adénopathies et de la fièvre. Cela oriente soit vers le gros processus inflammatoire (tuberculose par exemple) soit vers la tumeur. Un prélèvement de ganglion a été réalisé : au lieu d'un lymphome a été identifié un **ganglion réactionnel**. L'association de la description du ganglion et du tableau clinique a conduit à doser les cytokines. On a alors constaté que le patient faisait un syndrome inflammatoire très particulier, l'**orage cytokinique**, avec notamment hyperproduction d'**IL6** pro-inflammatoire par la lésion (ce qui est très délétère pour les fonctions tissulaires).

On a ainsi pu déterminer l'origine de la pathologie par l'inondation cytokinique alors qu'il n'y avait pas de pathogène. Ce cas reste exceptionnel et en général on n'a pas besoin de dosages.

4. Description de la nécrose, apoptose

Cette description est fondamentale car la nécrose est un élément important dans la qualité potentielle de réparation. Plus il y a de nécrose, moins le tissu est facile à réparer : en effet, pour une réparation correcte, il faut éliminer **toute** la nécrose.

La quantité de nécrose présente a donc une importance pour prédire le devenir du processus inflammatoire local, ainsi qu'une valeur diagnostique.

5. Appréciation de la quantité de fibrose

Rappel : la fibrose est un résultat pathologique de l'inflammation chronique. La quantité et la qualité (= altère ou non l'architecture du tissu dans laquelle elle se produit) de la fibrose est un élément très important pour prédire l'évolution de l'inflammation et le pronostic (dégradation ou non) de l'organe dans lequel elle se produit.

6. Rapport avec les tissus normaux

L'inflammation altère-t-elle l'architecture du tissu dans lequel elle a lieu ? Si oui, est-ce en un seul point très localisé ou est-ce un processus disséminé, diffus « *beaucoup plus embêtant* » ?

Les points 5 et 6 sont donc liés.

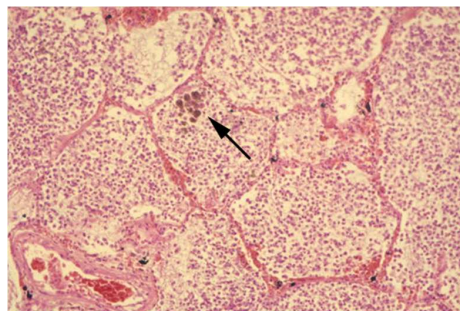
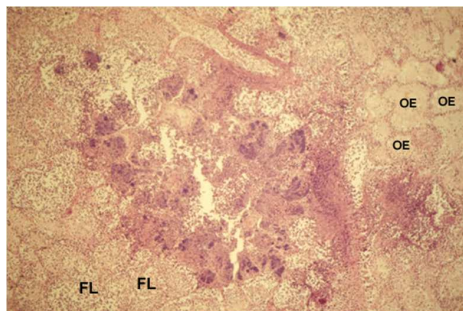
7. Cinétique

Cette analyse permet parfois de donner des éléments aidant à prédire la cinétique (quasiment synonyme de pronostic) de ce processus inflammatoire, ce qui est fondamental en pathologie rénale par exemple.

B. Exemples illustratifs

Pneumopathie bactérienne

1. Bactérie isolée : bacille
2. Une bactérie entraîne plutôt une réaction à **polynucléaires**. Ici on a des PNN altérés (pyocytes), donc une lésion abcédée.
3. TNF, **IL8**
4. Nécrose purulente du parenchyme pulmonaire
5. Fibrose : si non, on est dans l'inflammation aigüe et on peut espérer qu'un traitement antibiotique rende possible une restitution ad integrum ou proche / si oui, il y aura une cicatrice donc une altération locale ou diffuse de l'architecture du tissu pulmonaire
6. Tissus normaux environnants infiltrés ou détruits par une fibrose qui diffuse ou dissémine ?
7. Cette analyse permet d'apporter des **éléments** pour décrire la potentielle évolution (il faut être très prudent) et adapter le traitement. L'inflammation peut régresser sous traitement ou laisser une cicatrice.



Inflammations virales

1. Virus. Beaucoup de signes permettent de les reconnaître ; on doit en connaître un : l'**inclusion virale**, qui permet de reconnaître leur présence dans un nombre non négligeable de cas.

Inclusions virales

Intranucléaire

Adenovirus
Cytomegalovirus
Herpes simplex I & II
VZV
Rougeole (Warthin-Finkeldey)
Polio_virus
Borna virus: Joest-Degen
inclusions

Intracytoplasmique

- Cytomegalovirus
- Rage (Corps de Negri)
- Molluscum contagiosum
- Variole: ("Guarnieri ")

On voit souvent les virus à inclusion intranucléaire. Quand on ne les voit pas ou pour faciliter l'analyse, on a des outils pour les mettre en évidence (anticorps en immunohistochimie, sondes qui reconnaissent certaines parties du génome viral...).

*Beaucoup de virus donnent des inclusions, mais le prof demande d'en retenir deux ou trois essentiels. Le **cytomégalovirus** et les **herpes simplex** donnent des inclusions intranucléaires énormes, facilement visibles. L'**adénovirus** (tropisme épithélial) donne des inclusions intranucléaires très difficiles à voir, les anticorps aident alors beaucoup à les identifier.*

2. Un virus entraîne plutôt une réaction à **lymphocytes**, notamment les LTCD8+ cytotoxiques. Les CTL reconnaissent la cellule comme étant infectée via des protéines membranaires que le virus fait fabriquer par la cellule en détournant le génome ou fabrique lui même. Ils les détruisent ensuite par la cytotoxicité de contact. Si on observe beaucoup de CTL dans un tissu, on doit rechercher un virus même si on ne le voit pas. Il existe cependant de nombreuses exceptions, comme l'infection à CMV (cytomégalovirus) qui entraîne une réaction à PNN.
3. TNF, IL12, **IFN γ**
4. Nécrose variable : va de l'absence de nécrose à la nécrose extensive qui détruit le tissu où a lieu l'infection (ex : virus causant une hépatite fulminante détruisant le foie en quelques heures et nécessitant une greffe en urgence)
5. Fibrose variable
6. Effets du virus sur les tissus normaux très variables, allant de l'absence de modification aux modifications profondes de structures, en passant par l'effet cytopathogène individuel (inclusion +++)
7. Régression spontanée ou sous traitement ; persistance ; prolifération cellules cibles ; fibrose.

Les virus peuvent être des situations de danger, notamment chez les enfants immunodéprimés : lors d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques ou d'organes par exemple, le traitement immunosuppresseur les rend plus susceptibles de faire des infections notamment à adénovirus ou à CMV qui peuvent entraîner des lésions épithéliales.

Un autre exemple est l'invagination intestinale. Le plus souvent, elle se désinvagine seule et ne recommence pas, mais dans certains cas, elle se fixe (il faut alors un traitement chirurgical). Le risque d'une invagination fixée est de prendre un vaisseau dans l'invagination et de provoquer une nécrose du tube digestif. Ces invaginations intestinales aiguës s'observent souvent parce qu'il y a un point de fixation dans le mésentère. Très souvent ce point est un ganglion, autour duquel vient buter le TD à cause ses mouvements. Dans 50% des cas, ces ganglions sont provoqués par une infection à CMV.

Inflammation spécifique / particulière : granulome épithélioïde et giganto-cellulaire

On a vu l'importance de reconnaître la lésion granulomateuse pour le diagnostic.

Granulome : amas arrondi. **Épithélioïde** : la principale cellule est le monocyte qui ressemble à une cellule épithéliale (*terme du 19^{ème} siècle qu'on a gardé, ce n'est absolument pas épithélial*). **Giganto-cellulaire** : associé souvent à la présence de cellules géantes au noyau périphérique. Souvent, on retrouve des petits lymphocytes autour du granulome.

La présence de ce granulome épithélioïde et giganto-cellulaire s'intègre dans le cadre d'une inflammation granulomateuse. Il peut s'accompagner d'une nécrose : on l'appelle alors **granulome nécrosant**. Le granulome nécrosant est quasi spécifique de la tuberculose (nécrose caséuse), mais on le retrouve aussi dans la maladie des griffes du chat (nécrose fibrinoïde). S'il n'y a pas de nécrose et qu'on ne met pas en évidence d'agent pathogène, on peut quand même être en présence de tuberculose (la nécrose n'est jamais obligatoire), mais on s'orientera plus vers une maladie non nécrosante selon le tissu et la clinique (sarcoïdose, maladie de Crohn).

Tuberculose

Le signe réellement spécifique de la tuberculose est la présence du bacille de Koch. Au point de vue histologique, c'est la nécrose caséuse (ou **caséum**), même si elle n'est pas obligatoire.

Toutes les lésions que la tuberculose cause sont identiques entre elles mais diversement associées à la nécrose et la fibrose : on peut alors décrire des lésions granulomateuses pures (sans nécrose ni fibrose), caséo-folliculaires (= granulo-nécrosant), caséo-fibreuses, caséo-folliculo-fibreux...

1. Bacille alcool-acido-résistant, vu en coloration de Ziehl
2. Granulome
3. IFN γ (TH1)
4. Nécrose caséuse
5. Pas de fibrose : miliaire ; présence de fibrose : caverne
6. Tissus normaux infiltrés ou détruits (caverne...)
7. Régression sous traitement ; pas de régression (chronique) ; perte de fonction partielle du poumon / rein

Réaction à un corps étranger (le prof est passé très vite dessus)

inflammation avec granulome avec prédominance de cellules géantes plurinuclées

• Réaction à corps étranger

- Cellules géantes de type Müller
- Fusion des cytoplasmes des macrophages
- Fonction de phagocytose conservée
- Se voient dans la **Réaction à corps étrangers** :
 - CE exogènes : fils de suture; silice; épine; talc.....
 - CE endogènes : plaques d'athérome; cristaux d'ac. urique (goutte); kératine.....

Lumière polarisée

On retrouve des granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaire dans les réactions à un corps étranger. Contrairement à celles qui interviennent dans la tuberculose, les cellules géantes sont ici capables de phagocytose.

Pathologie de l'immunité

➤ **Réactions d'hypersensibilité**

Il existe plusieurs types de mécanismes, décrits par la classification de **Gell et Coombs**. Le type IV est à médiation **cellulaire** (la cellule dendritique présente l'Ag), c'est celui auquel les anatomopathologistes font le plus souvent référence.

- type I : anaphylaxie et atopie
- type II : avec anticorps circulants
- type III : avec complexes antigène-anticorps
- type IV : à médiation cellulaire déclenchée par des lymphocytes T sensibilisés spécifiquement à des antigènes associés à des molécules du CMH

En pratique, différents types peuvent co-exister. Les lésions anatomopathologiques sont surtout observées lors de réaction de type IV ou à prédominance IV. L'important étant de décrire les types cellulaires en présence et les dégâts cellulaires et tissulaires (nécrose ?) associés

Une réaction d'hypersensibilité de type IV se déroule s'il y a trop de LTCD8+ donc une réponse cytotoxique trop importante (maladie cœliaque) ; si les réponses virales avec les cellules NK sont défectueuses ; si on est en présence de mécanismes aberrants (maladies dysimmunitaires, auto-immunes)... Elle aboutit à une accumulation de LT dans le tissu : c'est une réponse inflammatoire riche en **lymphocytes** avec une réponse épithéliale.

Exemple de la synovite ou polyarthrite rhumatoïde

exemple de pathologie autoimmune

La synovite rhumatoïde

- hyperplasie des franges synoviales
- hypervascularisation
- hyperplasie du revêtement synovial (5 à 7 couches)
- inflammation lymphocytaire et plasmocytaire nodulaire
- fibrine dans l'articulation et dépôts fibrineux (+- nécrose) dans les franges

C'est une pathologie inflammatoire dysimmunitaire complexe qui donne des lésions au niveau des franges synoviales. Lorsque l'on fait une biopsie des franges synoviales, on observe une hyperplasie du revêtement synoviocytaire (2 couches de synoviocytes normalement vs une dizaine), des vaisseaux congestifs et un infiltrat lymphocytaire.

Exemple de la panartérite noueuse (PAN)

On observe dans ce type de maladie une nécrose vasculaire entourée d'un infiltrat lymphocytaire. La raison de cette nécrose est complexe et fait intervenir à la fois l'immunité cellulaire et humorale.

➤ **Rejet de greffe** (point à bien connaître +++)

1. Allo-antigène
2. Lymphocytes (CD3 CD8)
3. IFN γ (TH1 cytotoxique)
4. Apoptose (nécrose si atteinte vasculaire avec thrombose)
5. Pas de fibrose : rejet cellulaire aigu ; présence de fibrose : rejet chronique
6. Tissus normaux infiltrés
7. Régression sous traitement ; pas de régression (chronique) ; perte de fonction du greffon

On prend l'exemple de la greffe de rein chez l'enfant. Elle devient nécessaire quand les reins natifs ne sont plus fonctionnels : une maladie rénale, quelle qu'en soit la cause (uropathie, néphropathie primitive...), a causé un processus inflammatoire qui a mal évolué. Il ne s'est pas résolu mais autoentretenu dans sa phase de réparation, entraînant l'installation d'une fibrose qui a détruit le parenchyme rénal.

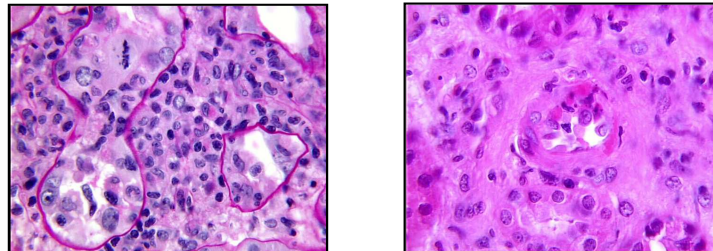
Or le rein représente notre liberté de bouger, de boire, de s'adapter à la température... : sans reins on ne peut rien faire. Il faut donc le suppléer, soit par la dialyse (technique extrêmement lourde, surtout chez les enfants), soit par une greffe de rein.

Lors d'une greffe, on introduit un organe étranger que l'organisme va considérer comme un ensemble d'**allo-antigènes**, qui deviennent l'« agent pathogène » déclenchant la réaction inflammatoire. C'est pourquoi il est fondamental d'apparier le plus possible le greffon avec le

système **HLA** du receveur pour diminuer au maximum les réactions immunes (qu'on ne peut jamais totalement empêcher).

Ainsi on sait que toute greffe déclenche forcément une inflammation, donc tous les greffés sont mis d'emblée sous traitement immunosuppresseur (dont corticoïdes), pour « *dire ta gueule (excusez-moi l'expression)* » au système immunitaire. Ces traitements sont efficaces, le système immunitaire ne répond pas. Cependant on est sur le fil d'un rasoir car l'**équilibre** entre donner assez de traitement pour éviter la réaction et le risque de complications liées à l'immunosuppression (on cherche à conserver une défense anti-infectieuse) est **extrêmement étroit**. Beaucoup de médicaments plus ciblés sont à l'essai, mais leur développement est très compliqué car ils perdent en efficacité.

Quand on ne donne pas assez de traitement, on observe une montée de la **créatinine** et la biopsie rénale montre une réaction inflammatoire. On peut ici observer des tubes rénaux envahis par un infiltrat inflammatoire composés uniquement de LT. On retrouve notamment beaucoup de LT CD8+ qui entrent dans l'épithélium et déversent leurs granules cytotoxiques, entraînant l'apoptose des cellules épithéliales des tubes et des cellules endothéliales des vaisseaux. Cette apoptose se déroule en ambiance TH1 cytotoxique (= en présence d'IFN γ).



Ainsi, au cours du processus inflammatoire le système immunitaire détruit ce qu'il comprend être un agresseur (notamment cellules épithéliales nobles du parenchyme rénal, cellules endothéliales des vaisseaux du néphron) : on arrive à un **rejet à médiation cellulaire** (prédominance de la phase cellulaire).

On va alors appliquer un traitement aigu du rejet (bolus de solumedrol pour essayer de nettoyer les cellules immunes) qui marche le plus souvent, et réadapter le traitement immunosuppresseur de fond. Ce qui est ensuite très important est d'apprécier la fibrose apparue dans le tissu interstitiel. Si elle est absente, on a bon espoir de revenir à une restitution ad integrum. Sinon, plus elle est **sévère** (système de cotation avec plusieurs grades), plus le pronostic fonctionnel du greffon est **engagé**.

➤ **Pathologie du greffon rénal**

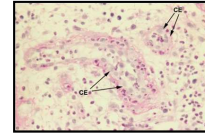
Parmi les infections virales du parenchyme rénal, on trouve un virus qui vient d'émerger : le **virus JC/BK** (virus banal de la vessie) a muté en 1950 (s'est mis à grimper le long des uretères et à infecter les cellules épithéliales du parenchyme rénal en concordance avec l'émergence de l'immunosuppression). Le traitement sera de baisser l'immunosuppression pour se débarrasser du virus.

1. JC/BK virus (*BK : rien à voir avec la tuberculose, initiales des patients chez qui il a été identifié*), virus de la famille des polyomavirus
2. Lymphocytes ?
3. TNF, IL12, IFN γ
4. Pas de nécrose, apoptose ?
5. Pas de fibrose : aigu ; présence de fibrose : possible
6. Tissus normaux : effet cytopathogène individuel (inclusion intranucléaire +++)
7. Régression sous traitement (baisse de l'immunosuppression) ; persistance ; fibrose

Ainsi la description du processus inflammatoire local, la compréhension des cellules qu'il met en jeu, la définition de l'agent pathogène et des dégâts qu'il entraîne est capitale pour permettre d'apprécier les dangers de la réponse inflammatoire vis-à-vis du tissu et de prendre des décisions thérapeutiques.

Le prof nous indique qu'on peut méditer sur cette dernière diapo

Inflammation



1. Réponse universelle après une agression
2. Agresseurs possibles multiples
3. Évènement initiateur, identifié ou non
 - ✗ PAMPs, PRR, TLRs, Nod
 - ✗ De l'innée vers l'adaptative, TNF α , IL1, IL6
4. Effets avec différentes formes
 - ✗ cellules endothéliales (activation, molécules d'adhérences)
 - ✗ Divers types cellulaires
5. Evolution
 - ✗ Auto-entretien, amplification, chronicité
 - ✗ arrêt et résolution: antagonistes ou protéines antiinflammatoires: IL10, TGF β , IL4, IL1ra, et cicatrisation:
 - Pas de nécrose: restitution *ad integrum*
 - Nécrose
 - ✓ Dépend des pathogènes, de la cytotoxicité (lymphocytes, macrophages, cytokines), de la vascularisation
 - ✓ Nécessite: détersion et coaptation
 - ✓ Formation d'un bourgeon charnu
 - ✓ Fibrose
 - ✗ Épithélium
 - Réparation
 - Lésions: cirrhose, métaplasie, hyperplasie

Caractériser un processus inflammatoire:

1. Agent pathogène
 2. Population cellulaire dominante: cellules polynucléées neutrophiles, mononucléées, mixte
 3. Protéines produites (cytokines pro, anti, régulatrices)
 4. Nécrose, apoptose
 5. Fibrose
 6. Rapport avec les tissus normaux
 7. Cinétique: durée et réversibilité
- [prédiction de l'évolution, thérapeutique]

Dédicace à la team qui fait zouker Mani (je vous aime d'amour) avec une mention spéciale à ma ronéoficheuse du feu, à la fresque des animaux (on va dire de la savane), au cours qu'on va ronéotyper le lendemain de la soirée Ebisol (#décès #oùfairemaPLS?) et à la voix douce et monotone du prof.