

# La réaction inflammatoire. Les inflammations

---

---

**Collège Français des Pathologistes (CoPath)**

**Date de création du document 2011\_2012**

# Sommaire

- 1 Généralités
  - 1.1 Définition
  - 1.2 Etiologies
  - 1.3 Acteurs et déroulement de la réaction inflammatoire
  - 1.4 Notions d'inflammation aiguë et d'inflammation chronique
  - 1.5 Rôle de l'examen anatomopathologique au cours d'une réaction inflammatoire
- 2 Déroulement général des différentes étapes de la réaction inflammatoire
  - 2.1 Réaction vasculo-exsudative
  - 2.2 Réaction cellulaire
  - 2.3 Détersion
  - 2.4 Réparation et cicatrisation
  - 2.5 Variétés morphologiques des inflammations aiguës et chroniques
- 3 Fibroses
  - 3.1 Définition
  - 3.2 Circonstances étiologiques des fibroses
  - 3.3 Morphologie macroscopique et microscopique des fibroses
- 4 Réactions inflammatoires à corps étrangers
  - 4.1 Définitions
  - 4.2 Absence de réaction inflammatoire ou réaction inflammatoire mineure
  - 4.3 Inflammation résorptive pure : les granulomes macrophagiques
  - 4.4 Réactions inflammatoires à corps étranger mettant en jeu les mécanismes d'hypersensibilité
- 5 Inflammations granulomateuses
  - 5.1 Définitions et introduction
  - 5.2 Signification de l'inflammation granulomateuse
  - 5.3 Macrophages et inflammations granulomateuses
  - 5.4 Différentes formes étiologiques de l'inflammation granulomateuse
    - 5.4.1 Granulomes provoqués par des agents pathogènes
    - 5.4.2 Granulomes de causes diverses ou inconnues (quelques exemples)
- 6 Inflammation liée aux infections virales
  - 6.1 Rappel sur le cycle viral
  - 6.2 Mécanismes de défense contre les affections virales
  - 6.3 Lésions directes dues aux virus
  - 6.4 Lésions indirectes
  - 6.5 Effets oncogéniques
  - 6.6 Mise en évidence d'une inflammation virale et évaluation de son retentissement tissulaire
  - 6.7 Exemples d'inflammations virales
    - 6.7.1 Virus épidermotropes
    - 6.7.2 Virus mucotropes
    - 6.7.3 Virus adénotropes : virus de la rubéole et virus d'Epstein-Barr
    - 6.7.4 Virus neurotropes
    - 6.7.5 Rétrovirus
- 7 Inflammations d'origine parasitaire et mycotique
  - 7.1 Inflammations d'origine parasitaire et mycotique
  - 7.2 Inflammation d'origine mycotique
- 8 Pathologies auto-immunes
  - 8.1 Place de l'anatomie pathologique
  - 8.2 Aspect des lésions
- 9 Pathologies des greffes et transplantation de cellules, tissus et organes
  - 9.1 Rejet de greffe hyperaigu-vasculaire
  - 9.2 Rejet de greffe aigu et cellulaire
  - 9.3 Rejet de greffe chronique
  - 9.4 Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)

## **OBJECTIFS**

- Connaître la définition, les étiologies et le déroulement général de la réaction inflammatoire.
- Savoir définir une inflammation aiguë, une inflammation chronique, une congestion active, un œdème inflammatoire, un exsudat, une diapédèse leucocytaire, un tissu de granulation, un granulome inflammatoire, une détersion, un bourgeon charnu, une inflammation granulomateuse, un granulome épithélioïde et géantocellulaire, un granulome pyoépithélioïde, une pustule, un abcès, un phlegmon, un empyème, une cellule géante.
- Savoir définir et donner un exemple pour les différentes variétés morphologiques des inflammations aiguës.
- Connaître la définition, les étiologies, les principales caractéristiques macroscopiques et microscopiques des fibroses.
- Savoir donner des exemples de corps étrangers endogènes et exogènes pouvant être à l'origine d'une réaction inflammatoire.
- Connaître les principales caractéristiques macroscopiques, microscopiques ainsi que les modalités évolutives des lésions tuberculeuses.

## **1 – GENERALITES**

### **1. 1 - Définition**

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression.

Ce processus comprend :

- des phénomènes généraux, exprimés biologiquement par le syndrome inflammatoire et cliniquement de façon variable, le plus souvent par de la fièvre et éventuellement une altération de l'état général ;
- des phénomènes locaux : l'inflammation se déroule dans le tissu conjonctif vascularisé.

Les tissus dépourvus de vaisseaux (cartilage, cornée) sont incapables de développer une réaction inflammatoire complète. Les tissus épithéliaux n'ont pas de rôle actif dans le déroulement de la réaction inflammatoire, mais ils peuvent être altérés par l'agression qui déclenche l'inflammation puis être réparés au cours de la phase terminale de l'inflammation.

L'inflammation est un processus habituellement bénéfique : son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires. Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies des régulations du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation.

### **1. 2 - Etiologies**

Les causes de la réaction inflammatoire sont multiples et représentent les agents pathogènes. Ces causes déterminent des lésions cellulaires et tissulaires qui vont déclencher l'inflammation :

- infection : contamination par des micro-organismes (bactéries, virus, parasites, champignons) ;
- agents physiques : traumatisme, chaleur, froid, radiations ;
- agents chimiques : caustiques, toxines, venins ;
- corps étrangers : exogènes ou endogènes ;

- défaut de vascularisation : réaction inflammatoire secondaire à une nécrose par ischémie ;
- agression dysimmunitaire (anomalie de la réponse immunitaire, allergies, auto-immunité).

On doit souligner que :

- l'agent pathogène peut être endogène ou exogène ;
- les micro-organismes infectieux ne constituent qu'une partie des causes de l'inflammation. Une réaction inflammatoire n'est donc pas synonyme d'infection ;
- un même agent pathogène peut entraîner des réactions inflammatoires différentes selon l'hôte, en particulier selon l'état des défenses immunitaires ;
- plusieurs causes peuvent être associées dans le déclenchement d'une réaction inflammatoire.

### 1. 3 - Acteurs et déroulement de la réaction inflammatoire

L'inflammation fait intervenir des cellules, des vaisseaux, des modifications de la matrice extra-cellulaire et de nombreux médiateurs chimiques qui peuvent être pro ou anti-inflammatoires et qui peuvent modifier ou entretenir la réponse inflammatoire.

Quel que soit son siège, et la nature de l'agent pathogène, le déroulement d'une réaction inflammatoire présente des caractères morphologiques généraux et des mécanismes communs. Néanmoins, les différentes étapes présentent des variations liées à la nature de l'agent pathogène, à l'organe où se déroule la réaction inflammatoire, au terrain physiologique de l'hôte. Tous ces éléments conditionnent l'intensité, la durée de la réaction inflammatoire et l'aspect lésionnel.

### 1. 4 - Notions d'inflammation aiguë et d'inflammation chronique

#### Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë représente la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses.

Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante.



En savoir plus : "[Les médiateurs chimiques](#)".

#### Inflammation chronique

L'inflammation chronique correspond à une inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue en persistant ou en s'aggravant pendant plusieurs mois ou plusieurs années.

On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques :

- les inflammations aiguës évoluent en inflammations prolongées subaiguës et chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus, ou lorsqu'une inflammation aiguë récidive de façon répétée dans le même organe en entraînant à chaque épisode des destructions tissulaires de moins en moins bien réparées ;
- les inflammations peuvent parfois se manifester d'emblée sous une forme apparemment chronique. La phase aiguë vasculo-exsudative est passée inaperçue car brève ou asymptomatique. C'est souvent le cas de maladies auto-immunes et d'affections pour lesquelles les mécanismes dysimmunitaires sont prépondérants (ex : hépatite auto-immune).

## **1. 5 - Rôle de l'examen anatomopathologique au cours d'une réaction inflammatoire**

De nombreuses réactions inflammatoires sont morphologiquement non spécifiques. L'étude histologique des tissus lésés ne peut alors pas déterminer la cause de l'inflammation, mais en apprécie le caractère aigu ou chronique et apporte des éléments de pronostic. Cette évaluation du pronostic est fondée sur la sévérité de la destruction tissulaire, le risque de séquelles si l'inflammation répond mal au traitement, l'existence d'une régénération du tissu ou d'une cicatrice.

Dans certains cas, l'étude anatomopathologique peut orienter le clinicien vers la cause de l'inflammation : inflammations granulomateuses dites spécifiques et inflammations pour lesquelles l'agent pathogène est identifié par l'examen microscopique des tissus (virus, bactéries, parasites, champignons, corps étrangers).

## **2 – DEROULEMENT GENERAL DES DIFFERENTES ETAPES DE LA REACTION INFLAMMATOIRE**

La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs étapes successives : la réaction vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la détersion, la phase terminale de réparation et cicatrisation.

### **2. 1 - Réaction vasculo-exsudative**

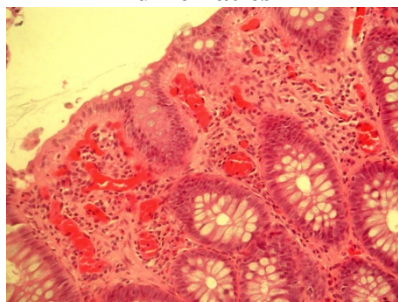
Elle se traduit cliniquement par :

- quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë : rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur ;
- elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire, une diapédèse leucocytaire.

#### **Congestion active**

Il s'agit d'une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte (figure 3.1). Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. La congestion est déclenchée rapidement par un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs) et l'action de médiateurs chimiques.

**Figure 3.1 : Colite congestive. Les capillaires du chorion de la muqueuse colique sont dilatés et gorgés d'hématies**



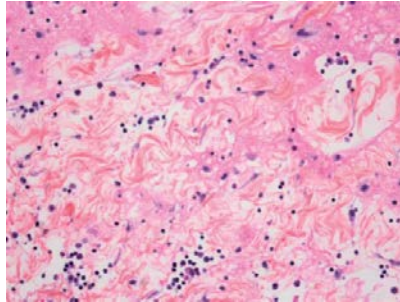
Colite congestive. Les capillaires du chorion de la muqueuse colique sont dilatés et gorgés d'hématies

#### **Œdème inflammatoire**

L'œdème inflammatoire résulte du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé exsudat constitué d'eau et de protéines plasmatiques.

Sa traduction clinique est un gonflement des tissus qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, est responsable de la douleur (également provoquée par certains médiateurs chimiques). Sa traduction microscopique est un aspect pâle, peu colorable et distendu du tissu conjonctif (figure 3.2).

**Figure 3.2 : Exsudat : matrice lâche, très claire, dissociant les fibres de collagène, avec des filaments de fibrine (réseau rose) et quelques leucocytes**



Exsudat : matrice lâche, très claire, dissociant les fibres de collagène, avec des filaments de fibrine (réseau rose) et quelques leucocytes

L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques.

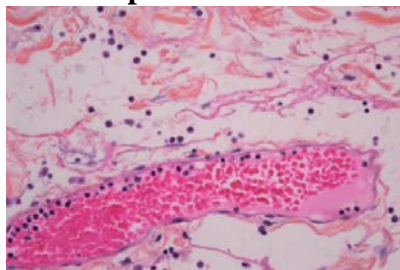
Rôle et conséquences de l'œdème :

- apport local de médiateurs chimiques et de moyens de défense (immunoglobulines, facteurs de la coagulation, facteurs du complément) ;
- dilution des toxines accumulées dans la lésion ;
- limitation du foyer inflammatoire par une barrière de fibrine (provenant du fibrinogène plasmatique), ce qui évite la diffusion de micro-organismes infectieux ;
- ralentissement du courant circulatoire par hémococoncentration, ce qui favorise le phénomène suivant : la diapédèse leucocytaire.

### **Diapédèse leucocytaire**

La diapédèse leucocytaire correspond à la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel (figure 3.3).

**Figure 3.3 : Diapédèse leucocytaire : passage de leucocytes au travers de la paroi d'un capillaire dilaté**



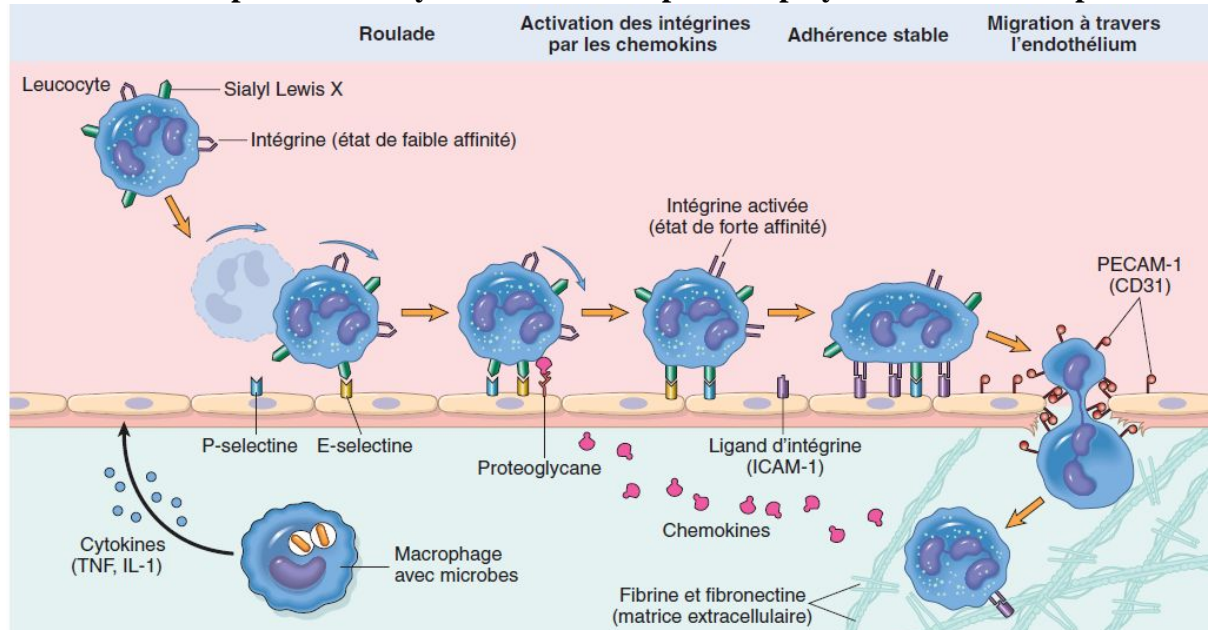
Diapédèse leucocytaire : passage de leucocytes au travers de la paroi d'un capillaire dilaté

Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte plusieurs étapes :

1. *margination* des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire ;

2. *adhérence* des leucocytes aux cellules endothéliales, par la mise en jeu de molécules d'adhésion présentes sur la membrane des leucocytes et sur l'endothélium ;
3. *passage trans-endothélial* des leucocytes. Les leucocytes émettent des pseudopodes qui s'insinuent entre les jonctions intercellulaires des cellules endothéliales puis traversent la membrane basale grâce à une dépolymérisation transitoire provoquée par leurs enzymes.[Schéma 3.1]

**Schéma 3.1 : Diapédèse leucocytaire illustrée ici pour les polynucléaires neutrophiles**



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 chimio attractant. Plusieurs molécules jouent un rôle important au cours de ce processus multiétapes : les sélectines pour la roulade, les chémokines pour l'activation des leucocytes et des intégrines (passage vers un état de forte affinité), les intégrines pour l'adhérence stable à l'endothélium, et le CD-31 (PECAM1) pour la migration à travers la paroi vasculaire.

## 2. 2 - Réaction cellulaire

La réaction cellulaire se caractérise par la formation du granulome inflammatoire ou tissu de granulation inflammatoire.

### Composition cellulaire

Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant du sang ou du tissu conjonctif local.

- *Du sang* : polynucléaires, monocytes et lymphocytes. Après diapédèse, ces leucocytes quittent le territoire péri-vasculaire et migrent vers le foyer lésionnel par chimiotactisme. Les agents chimiotactiques, produits par les tissus altérés, par des bactéries et par les leucocytes déjà présents dans le foyer inflammatoire, se fixent sur des récepteurs membranaires des leucocytes, ce qui conduit à l'activation de leur cytosquelette et à leur mobilisation.
- *Du tissu conjonctif local* : fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents.

Localement certaines cellules vont se multiplier (c'est le cas des fibroblastes, lymphocytes, cellules endothéliales, et à un moindre degré des macrophages) et/ou vont se transformer ou se différencier.

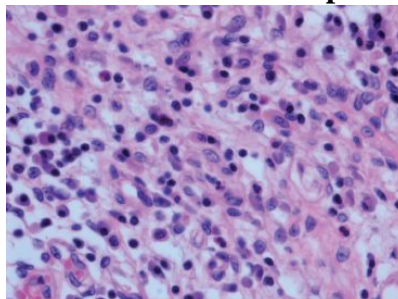
- Accumulation de polynucléaires dont la durée de vie est courte (3–4 jours). Leurs enzymes sont libérées dans le foyer inflammatoire. L'apport de nouveaux neutrophiles doit être soutenu dans les phases initiales de l'inflammation par une production hématopoïétique accrue.
- Les monocytes deviennent des macrophages activés capables de phagocytose, de sécrétion de nombreux médiateurs et de coopération avec les lymphocytes pour le développement de la réaction immunitaire (présentation de molécules antigéniques aux lymphocytes). Leur durée de vie est plus longue que celle des polynucléaires.
- Transformation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines ; activation des lymphocytes T : sécrétion de nombreux médiateurs, acquisition de propriétés cytotoxiques et coopération avec les lymphocytes B.
- Modification des fibroblastes en myofibroblastes : acquisition de propriétés contractiles et synthèse des constituants de la matrice extra-cellulaire.

La composition du tissu de granulation varie en fonction du temps (figure 3.4). Les polynucléaires sont le stigmate morphologique de l'inflammation aiguë mais généralement après quelques jours ou semaines d'évolution, le granulome inflammatoire contient plus de cellules inflammatoires mononucléées que de polynucléaires. Il s'agit alors de macrophages et de cellules de la réponse immune (lymphocytes et plasmocytes). Ensuite progressivement, sous l'influence de facteurs de croissance, le tissu de granulation s'enrichit en fibroblastes et en cellules endothéliales formant des néo-vaisseaux. Il est alors également appelé bourgeon charnu. La composition du tissu de granulation varie aussi en fonction de la cause de l'inflammation : un type cellulaire peut prédominer sur un autre.

Tissu de granulation inflammatoire après quelques jours d'évolution

Les leucocytes mononucléés sont plus nombreux que les polynucléaires, au sein d'une matrice extra-cellulaire œdémateuse

**Figure 3.4 : Tissu de granulation inflammatoire après quelques jours d'évolution**



*Les leucocytes mononucléés sont plus nombreux que les polynucléaires, au sein d'une matrice extra-cellulaire œdémateuse*

### Rôles du granulome inflammatoire

- Assurer la détersion par les phagocytes (polynucléaires et macrophages).
- Développer une réaction immunitaire lymphocytaire B et/ou T.
- Sécréter de multiples médiateurs intervenant dans le recrutement cellulaire, la phagocytose, la défense immunitaire, et la modification de la matrice conjonctive.

Durant les phénomènes de chimiotactisme et de phagocytose, les leucocytes activés peuvent libérer des métabolites toxiques et des protéases dans l'espace extra-cellulaire, ce qui engendre des lésions tissulaires.



## 2.3 - Détersion

Elle succède progressivement à la phase vasculo-exsudative, et est contemporaine de la phase cellulaire.

La détersion peut être comparée à un nettoyage du foyer lésionnel : c'est l'élimination des tissus nécrosés (issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire lui-même), des agents pathogènes et de l'exsudat.

La détersion prépare obligatoirement la phase terminale de réparation-cicatrisation. Si la détersion est incomplète, l'inflammation aiguë va évoluer en inflammation chronique.

La détersion s'effectue selon 2 mécanismes : détersion interne et externe.

### Détersion interne

Il s'agit de l'élimination des tissus nécrosés et de certains agents pathogènes (micro-organismes infectieux, corps étrangers) par phagocytose, tandis que le liquide d'œdème est drainé dans la circulation lymphatique et résorbé par les macrophages par pinocytose.

La phagocytose est définie par l'englobement dans le cytoplasme du phagocyte d'une particule étrangère vivante ou inerte, habituellement suivi d'une digestion de cette particule par les enzymes lysosomiaux. La digestion est complète ou incomplète avec des résidus rejetés hors de la cellule ou qui s'accumulent dans le macrophage. Les phagocytes sont représentés par les polynucléaires, capables de phagocyter des bactéries et des petites particules et par les macrophages capables de phagocyter les macro-particules.

### Détersion externe

- Spontanée : la détersion s'effectue par liquéfaction du matériel nécrosé (pus, caséum) et élimination par fistulisation à la peau ou dans un conduit naturel bronchique, urinaire, ou intestinal.
- Chirurgicale : la détersion s'effectue par parage chirurgical souvent indispensable lorsque les lésions sont trop étendues ou souillées.

## 2.4 - Réparation et cicatrisation

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer (ex : neurones ou cellules musculaires myocardiques) ou lorsque la destruction tissulaire a été très importante et/ou prolongée.

La réparation peut aboutir à une restitution intégrale du tissu : il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi. Cette évolution très favorable est observée lors d'agressions limitées, brèves, peu destructrices dans un tissu capable de régénération cellulaire. Le processus de réparation implique de nombreux facteurs de croissance et des interactions complexes entre les cellules et la matrice extra-cellulaire pour réguler les proliférations et biosynthèses cellulaires.

Les étapes de la réparation tissulaire sont les suivantes :

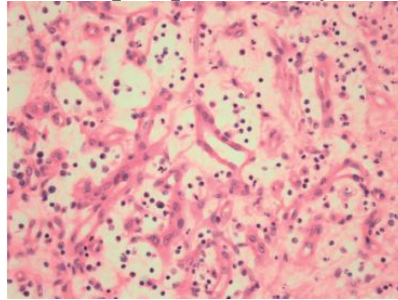
### Bourgeon charnu

La réparation passe par la constitution d'un nouveau tissu conjonctif appelé bourgeon charnu qui prend progressivement la place du granulome inflammatoire et va remplacer les tissus détruits au cours de l'inflammation.

Le bourgeon charnu comporte des leucocytes du tissu de granulation, des fibroblastes et myofibroblastes, et des néo-vaisseaux sanguins (figure 3.5). Au début, le bourgeon charnu possède une matrice extra-cellulaire lâche constituée principalement de glycosaminoglycanes, dont l'acide hyaluronique, de collagène de type III et de fibronectine. Le bourgeon charnu s'enrichit ensuite en fibres collagènes de type I, s'appauvrit en fibroblastes, néo-vaisseaux et leucocytes, et diminue de volume grâce à l'action contractile de myofibroblastes. Le bourgeon charnu évolue progressivement soit vers une cicatrice soit vers la reconstitution d'un tissu conjonctif identique au tissu préexistant à l'inflammation.

Bourgeon charnu constitué de capillaires et d'une matrice extra-cellulaire lâche avec quelques leucocytes

**Figure 3.5 : Bourgeon charnu constitué de capillaires et d'une matrice extra-cellulaire lâche avec quelques leucocytes**



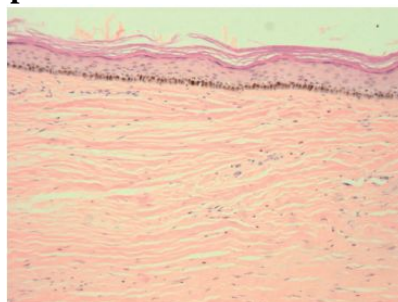
### Constitution d'une cicatrice

La cicatrice est la marque définitive parfois laissée par le foyer inflammatoire après la phase de bourgeon charnu.

Elle est formée d'un tissu conjonctif fibreux (prédominance de collagène) prenant la place des tissus définitivement détruits (figure 3.6). La structure d'une cicatrice se modifie progressivement pendant plusieurs mois.

Cicatrice cutanée : sous l'épiderme aminci, le derme est dense en collagène et les annexes pilosébacées et sudorales ont disparu

**Figure 3.6 : Cicatrice cutanée : sous l'épiderme aminci, le derme est dense en collagène et les annexes pilosébacées et sudorales ont disparu**



### Régénération épithéliale

Elle apparaît parallèlement à la réparation conjonctive. Les cellules épithéliales détruites sont remplacées par la prolifération des cellules épithéliales saines situées autour du foyer inflammatoire.

- *Au niveau d'un revêtement* (peau, muqueuses), l'épithélium régénère, depuis la périphérie jusqu'au centre de la perte tissulaire, dès lors que celle-ci est comblée par le bourgeon charnu. Cette régénération peut se faire sur un mode métaplasique (ex : régénération de

l'épithélium cylindrique bronchique sous la forme d'un épithélium malpighien) ou un mode atrophique avec disparition de certaines fonctions spécialisées (ex : disparition de cils vibratiles).

- *Au niveau d'un parenchyme* (foie, glandes exocrines, rein, etc.) : la qualité de la régénération épithéliale dépend d'une part de l'importance de la destruction initiale du tissu (et notamment de l'intensité de la destruction de la trame conjonctive de soutien), d'autre part du pouvoir mitotique des cellules épithéliales.

Exemple des hépatites :

- dans les hépatites virales aiguës communes, la trame conjonctive de soutien des hépatocytes reste intacte et la régénération hépatocytaire à partir d'hépatocytes non nécrosés, guidée par cette trame conjonctive, aboutit à la formation de nouvelles travées hépatocytaires normales et sans cicatrice ;
- dans les hépatites virales aiguës graves, la destruction hépatocytaire et conjonctive initiale est importante et la régénération hépatocytaire aboutit à des travées hépatiques épaissies et désorganisées, associées à des territoires de cicatrice.

## 2. 5 - Variétés morphologiques des inflammations aiguës et chroniques

### Variétés d'inflammations aiguës

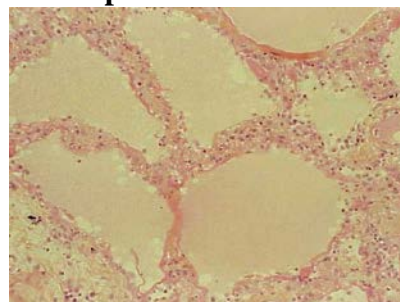
#### Inflammation congestive et œdémateuse

Elle est caractérisée par une vasodilatation intense et un exsudat particulièrement abondant.

Exemples :

- réaction allergique au niveau de la muqueuse nasale ou du larynx (hypersensibilité de type I anaphylactique) ;
- œdème aigu du poumon au cours d'une infection virale (figure 3.7).

**Figure 3.7 : Alvéolite œdémateuse : la lumière des alvéoles pulmonaires est comblée par un exsudat**



Alvéolite œdémateuse : la lumière des alvéoles pulmonaires est comblée par un exsudat  
La gravité est fonction de l'organe touché. L'évolution est habituellement résolutive sans séquelle.

#### Inflammation hémorragique

Extravasation de globules rouges (érythrodiapédèse) par augmentation exagérée de la perméabilité capillaire et altération des cellules endothéliales ou bien ulcérations d'une muqueuse et de ses vaisseaux.

Exemples :

- infections virales (pneumonies, encéphalite, etc.) ;
- purpura d'une septicémie à méningocoque ;
- poussée aiguë d'une rectocolite ulcéro-hémorragique (figure 3.8).

**Figure 3.8 : Rectocolite ulcéro-hémorragique en poussée aiguë (pièce de colectomie).**

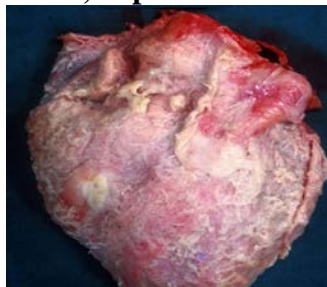


*La muqueuse colique est ulcérée, oedématisée, très congestive et "pleurant le sang"*

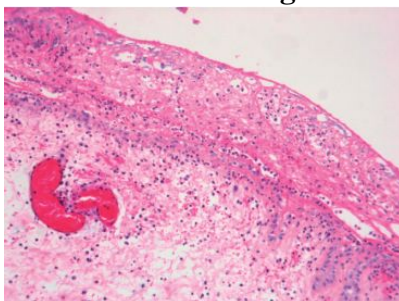
### **Inflammation fibrineuse**

Elle est caractérisée par un exsudat très riche en fibrinogène qui se coagule en un réseau de fibrine. L'aspect macroscopique est celui de filaments blanchâtres, très fins ou épais (appelés aussi « fausses membranes »), souvent déposés à la surface d'une séreuse (figures 3.9, 3.10). Dans le poumon, les dépôts de fibrine forment les « membranes hyalines » tapissant l'intérieur des parois alvéolaires dans diverses pneumonies aiguës.

**Figure 3.9 : Péricardite aiguë fibrineuse ; dépôts filamenteux blancs à la surface du péricarde**



**Figure 3.10 : Péritonite aiguë fibrineuse**



*Des dépôts de fibrine éosinophile tapissent la surface de la séreuse qui est congestive, épaissie par de l'œdème et un infiltrat leucocytaire*

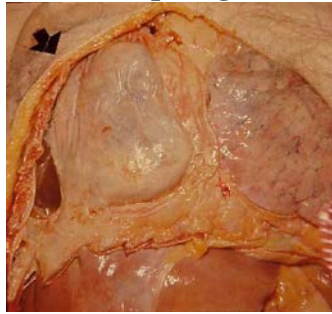
Péricardite aiguë fibrineuse ; dépôts filamenteux blancs à la surface du péricarde

Des dépôts de fibrine éosinophile tapissent la surface de la séreuse qui est congestive, épaissie par de l'œdème et un infiltrat leucocytaire

L'évolution se fait soit avec une lyse complète de la fibrine par les enzymes des polynucléaires et une guérison sans séquelle, soit avec une détersion incomplète de la fibrine. Dans ce cas, un tissu fibreux va progressivement remplacer la fibrine. Ce phénomène appelé « organisation » conduit à des adhérences fibreuses focales des séreuses, les brides, ou à une adhérence diffuse des feuillets séreux appelée symphyse pleurale ou péricardique (figure 3.11). Dans les poumons, l'organisation fibreuse de membranes hyalines peut conduire à un épaississement fibreux des parois alvéolaires (fibrose systématisée) ou à un comblement fibreux des alvéoles (fibrose mutilante).

Symphyse pleurale : sac fibreux enserrant le poumon droit, collé au médiastin et au diaphragme

**Figure 3.11 : Symphyse pleurale : sac fibreux enserrant le poumon droit, collé au médiastin et au diaphragme**



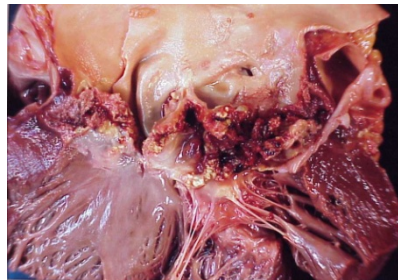
### **Inflammation thrombosante**

Des caillots sanguins oblitérant les petites veines et artères sont possibles dans tout foyer inflammatoire et tout particulièrement quand il existe une lésion directe des parois vasculaires ou de l'endocarde.

Exemples :

- vascularite systémique : atteinte vasculaire des rejets aigus de greffe rénale ;
- endocardites infectieuses : les valves cardiaques sont ulcérées et recouvertes de thrombus friables et septiques (appelés végétations) (figure 3.12).

**Figure 3.12 : Endocardite ulcérée de la valve aortique**



*Des végétations thrombotiques rougeâtres recouvrent les valvules sigmoïdes aortiques en partie détruites*

Des végétations thrombotiques rougeâtres recouvrent les valvules sigmoïdes aortiques en partie détruites

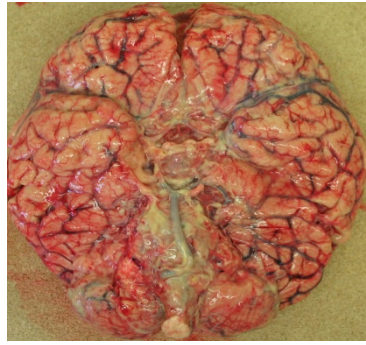
### **Inflammation purulente ou suppurée**

Elle est caractérisée par la présence massive de pyocytes (polynucléaires altérés).


L'inflammation suppurée est le plus souvent secondaire à une infection par des bactéries dites pyogènes (staphylocoque, streptocoque, pneumocoque, etc.) (figure 3.13). Elle peut être aseptique, après arrivée massive de polynucléaires dans un site inflammatoire et la libération massive de leurs enzymes.

Méningite suppurée à pneumocoque ; dépôt d'un liquide verdâtre prédominant sur le tronc cérébral

**Figure 3.13 : Méningite suppurée à pneumocoque ; dépôt d'un liquide verdâtre prédominant sur le tronc cérébral**



L'inflammation suppurée peut se rencontrer sous plusieurs formes : pustule, abcès, phlegmon ou empyème.

- Pustule : accumulation de pus dans l'épaisseur de l'épiderme ou sous l'épiderme décollé.
- Abcès : inflammation suppurée localisée creusant une cavité dans un organe plein (  En savoir plus : « [Morphologie et évolution d'un abcès](#) »).
- Phlegmon : suppuration diffuse non circonscrite, s'étendant le long des gaines tendineuses, ou dans le tissu conjonctif entre les aponévroses et entre les faisceaux musculaires des membres.

Il s'observe lors d'infection par des bactéries sécrétant en grande quantité des enzymes dégradant le tissu conjonctif (hyaluronidase du streptocoque hémolytique). L'inflammation s'étend sans se collecter et a peu de chance d'être détergée. Le phlegmon évolue donc fréquemment vers la chronicité avec formation d'une fibrose.

- Empyème : suppuration collectée dans une cavité naturelle préexistante. Par exemple : cavités séreuses (figure 3.14), articulations (arthrite), sinus (sinusite), trompe (pyo-salpinx), vésicule biliaire (pyo-cholécyste), appendice (pyo-appendicite) (figure 3.15), espace limité par les méninges (empyème sous-dural).

Appendicite aiguë suppurée (pyo-appendicite fixée au formol)

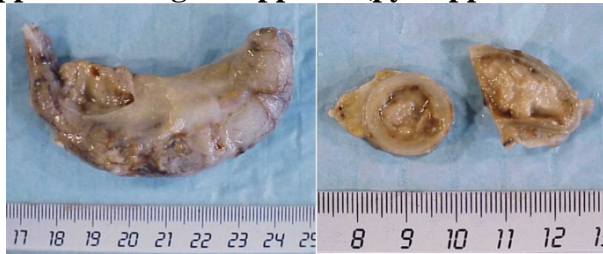
À gauche : l'appendice dilaté est recouvert de fibrine blanche. À droite : sur les tranches de sections transversales, du pus remplit la lumière

**Figure 3.14 : Empyème pleural enkysté (pièce de pleurectomie fixée au formol)**



*Les feuillets pleuraux sont épaissis par de la fibrose et limitent une cavité tapissée d'un enduit purulent jaunâtre*

**Figure 3.15 : Appendicite aiguë suppurée (pyo-appendicite fixée au formol)**



À gauche : l'appendice dilaté est recouvert de fibrine blanche. À droite : sur les tranches de sections transversales, du pus remplit la lumière

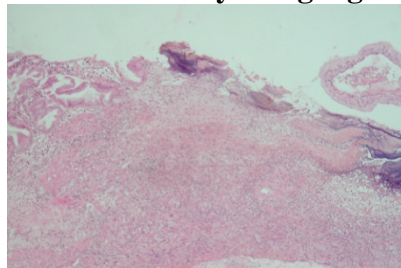
### **Inflammation gangréneuse**

La gangrène est caractérisée par une nécrose tissulaire extensive due à des bactéries anaérobies (libération de toxines, de collagénases) et/ou à des thromboses dans le foyer inflammatoire (source de nécrose ischémique), les deux mécanismes étant souvent étroitement intriqués. Généralement, l'altération de l'état général est sévère.

Exemples :

- cholécystite gangréneuse (figure 3.16) ou appendicite gangréneuse, avec un risque important de perforation de ces organes et de péritonite ;
- gangrène gazeuse par infection d'une plaie.

**Figure 3.16 : Cholécystite gangréneuse**



Vue microscopique de la paroi presque totalement nécrosée ; à gauche : un peu d'épithélium résiduel en surface

### **Variétés d'inflammations chroniques**

Dans les inflammations de longue durée évoluent simultanément une inflammation active, des destructions tissulaires et une tentative de réparation.

### **Caractères morphologiques communs aux inflammations chroniques**

- Peu ou pas de phénomènes exsudatifs, sauf en cas de poussée inflammatoire aiguë émaillant une évolution chronique (ex : la synovite de la polyarthrite rhumatoïde présente, lors des poussées actives de la maladie, un abondant exsudat fibrineux intra-articulaire, des ulcérations du revêtement synovial et un afflux de polynucléaires).
- Le granulome inflammatoire contient peu ou pas de polynucléaires neutrophiles et est constitué principalement de cellules mononucléées : lymphocytes, plasmocytes, monocytes-macrophages, fibroblastes, parfois avec des polynucléaires éosinophiles ou basophiles et des mastocytes. La proportion de ces différentes cellules est variable selon l'étiologie de l'inflammation : prédominance de lymphocytes et plasmocytes dans certaines maladies auto-immunes (ex : thyroïdite lymphocytaire) ou dans des pathologies virales (ex : hépatite chronique liée au virus C) ; prédominance de monocytes-macrophages dans certaines

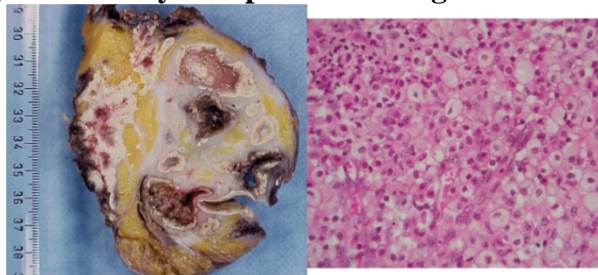
infections chroniques et dans les réactions à corps étrangers. Les monocytes-macrophages peuvent prendre des aspects morphologiques particuliers :

- granulomes épithélioïdes et géantocellulaires ;
- nappes extensives de macrophages surchargés de phagolysosomes et bactéries mal dégradées dans les infections s'accompagnant de troubles de la bactéricidie (telles qu'une malacoplakie ou une maladie de Whipple) ;
- inflammation xanthogranulomateuse : variété d'inflammation chronique où le foyer inflammatoire est macroscopiquement jaunâtre et en microscopie riche en lipophages (macrophages ayant phagocyté des lipides, présentant un large cytoplasme clair « spumeux ») ; elle se rencontre en particulier dans le rein (figure 3.17), la vésicule biliaire et le sein ;
- développement constant d'une fibrose, systématisée ou mutilante.

### Variétés pathologiques de la réparation/cicatrisation

- *Plaie atone* : le tissu de granulation inflammatoire est déficient, entraînant un bourgeon charnu atrophique pauvre en capillaires sanguins. La cicatrisation est alors impossible. Exemple fréquent : diabète avec neuropathie et troubles de la micro-circulation locale.
- *Bourgeon charnu hyperplasique* (synonyme : pseudo botryomycome) : développement excessif d'un bourgeon charnu hypervascularisé, lié à des facteurs locaux irritatifs ou infectieux.
- *Hyperplasie épithéliale au pourtour d'un foyer inflammatoire* : cette hyperplasie de l'épiderme ou d'un revêtement muqueux peut parfois simuler une tumeur, cliniquement et microscopiquement (hyperplasie pseudo-épithéliomateuse) (figure 3.18).
- *Cicatrice hypertrophique* : excès de tissu conjonctif collagène par excès d'activité des myofibroblastes. Cette cicatrice hypertrophique a tendance à s'atténuer au cours du temps, à la différence de la chéloïde qui persiste ou augmente de volume au cours du temps.
- *Chéloïde* : il s'agit d'une lésion hypertrophique du tissu conjonctif du derme survenant après une plaie ou spontanément (figure 3.19). Elle est constituée de gros trousseaux anormaux de collagène (collagène dit « hyalin » très dense aux colorants) (figure 3.20) et résulte d'une dérégulation de la synthèse de la matrice extra-cellulaire sur un terrain génétiquement prédisposé (prédominance dans la race noire). Une chéloïde peut récidiver après une exérèse chirurgicale.
- *Cicatrice rétractile* : exagération du processus normal de contraction du tissu fibreux cicatriciel. Elle survient le plus souvent après des traumatismes sévères (brûlures profondes) au niveau des plantes et des paumes ou du thorax, et peut gêner la mobilité articulaire.

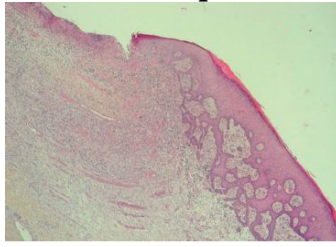
**Figure 3.17 : Pyélonéphrite xanthogranulomateuse**



A. Rein coupé par son milieu : le tissu rénal est détruit et remplacé par du tissu fibreux blanc. Les calices dilatés sont entourés d'un tissu inflammatoire riche en lipophages de couleur « beurre frais » s'étendant dans la graisse péri rénale. B. Nombreux lipophages dans le tissu de granulation inflammatoire



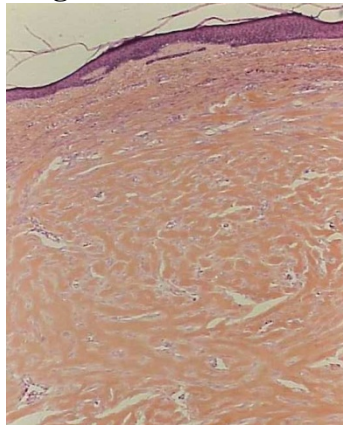
**Figure 3.18 : Hyperplasie épidermique (à droite) en bordure d'une ulcération cutanée chronique**



**Figure 3.19 : Chéloïde thoracique**



**Figure 3.20 : Chéloïde**



*L'épiderme et le derme superficiel sont soulevés par de gros trousseaux de collagène hyalin*

## **3 – FIBROSES**

### **3. 1 - Définition**

La fibrose est une lésion élémentaire du tissu conjonctif définie par l'augmentation des constituants fibrillaires de la matrice extra-cellulaire dans un tissu ou un organe. Elle est une composante fréquente des processus inflammatoires mais peut aussi survenir dans d'autres conditions pathologiques (pathologies vasculaires, métaboliques, tumorales).

La sclérose est l'induration des tissus liée à la fibrose. Il s'agit donc d'un terme macroscopique mais souvent employé comme synonyme de fibrose.

La matrice extra-cellulaire (MEC) est une structure multimoléculaire complexe comprenant des fibres de collagènes, des fibres élastiques, des glycoprotéines de structure dont la fibronectine et la laminine, et des mucopolysaccharides. Il s'agit d'un milieu dynamique, organisé en un réseau tridimensionnel et physiologiquement en équilibre entre les processus de synthèse, de dépôt dans le milieu extra-cellulaire et les processus de dégradation de ces molécules.

La constitution d'une fibrose résulte d'une rupture de l'équilibre de la MEC : augmentation des

processus de synthèse et de dépôt des constituants de la MEC d'une part et diminution de leur dégradation d'autre part.

Une fibrose constituée peut rester stable, s'aggraver sous l'action répétée d'agressions tissulaires, ou régresser.

La régression est une évolution rare, concernant des fibroses récentes et nécessitant la disparition du stimulus initial de la fibrogénèse.

### 3. 2 - Circonstances étiologiques des fibroses

Si l'évolution spontanée d'une réaction inflammatoire chronique prolongée est souvent la fibrose, toutes les fibroses ne sont pas pour autant d'origine inflammatoire.

#### Fibrose au cours des réactions inflammatoires

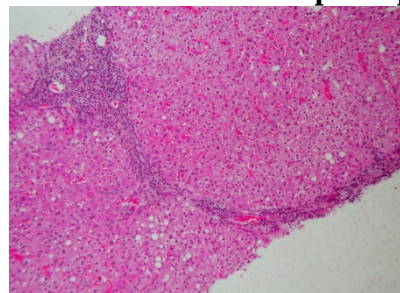
*La fibrose cicatricielle* : c'est l'aboutissement du processus inflammatoire déclenché par une agression tissulaire. La cicatrice est un nouveau tissu fibreux qui remplace définitivement les tissus nécrosés pendant l'inflammation.

*La fibrose est constante au cours des inflammations chroniques.*

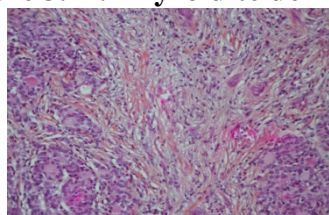
Exemples :

- les hépatites chroniques (d'origine virale, auto-immune ou médicamenteuse) présentent au cours de leur évolution l'élaboration d'une fibrose élargissant d'abord les espaces portes puis formant des ponts fibreux (septa) réunissant des espaces portes entre eux ou à des veines centro-lobulaires (figure 3.21) ;
- dans certaines maladies inflammatoires chroniques de cause inconnue, une fibrose mutilante est au premier plan de la maladie et entraîne d'importantes destructions. C'est le cas de la fibrose rétropéritonéale où une fibrose inflammatoire remplace le tissu adipeux rétropéritonéal et comprime la veine cave et les uretères ou bien de la thyroïdite chronique de Riedel où la fibrose détruit la glande thyroïde et s'étend aux tissus mous cervicaux (figure 3.22).

**Figure 3.21. Hépatite virale chronique active : un pont (septum) arciforme fibro-inflammatoire entre deux espaces portes**



**Figure 3.22. Thyroïdite de Riedel**



*Les vésicules thyroïdiennes sont en partie détruites par une fibrose mutilante riche en cellules inflammatoires.*

## Fibrose dystrophique remplaçant un tissu fonctionnel altéré

- Hypoxie chronique.
- Fibrose atrophique par déficit hormonal (ex : fibrose des ovaires après la ménopause).
- Pathologie métabolique et génétique (ex : développement d'une fibrose hépatique au cours de l'hémochromatose génétique ou d'une fibrose remplaçant les fibres musculaires détruites dans les myopathies congénitales).
- Sénescence (ex : fibrose élastosique du derme ; fibrose intimale de l'artériosclérose).

## Fibrose du stroma des cancers

Quand le stroma est très fibreux, il est responsable de l'aspect dur et rétracté de certains cancers.

## 3.3 - Morphologie macroscopique et microscopique des fibroses

### Macroscopie

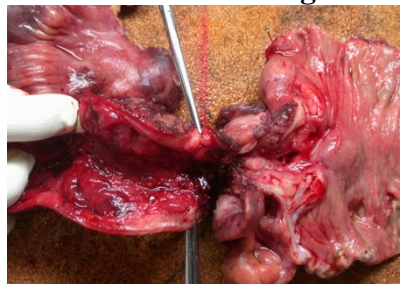
Un tissu fibrosé est blanchâtre ; plus la fibrose est ancienne, plus le tissu sera de consistance ferme ou dure et plus résistant à la coupe que le tissu normal.

La forme d'un organe très fibrosé est modifiée : parfois organe hypertrophié quand le volume du tissu fibreux est supérieur au volume tissulaire normal qu'il remplace (ex : cicatrice cutanée hypertrophique), plus souvent organe atrophie car le volume du tissu fibreux est inférieur au volume tissulaire normal qu'il remplace. L'atrophie est souvent associée à une déformation de l'organe (fibrose rétractile ou sténosante).

Exemples :

- sténose cicatricielle fibreuse de la paroi œsophagienne après ingestion de caustiques ou œsophagite radique ;
- sténose fibreuse de l'intestin grêle après radiothérapie ;
- rein déformé et atrophique après des infections urinaires répétées ayant détruit des secteurs du parenchyme rénal (pyélonéphrite chronique) ;
- sténose de la dernière anse iléale atteinte par une maladie de Crohn (maladie chronique intestinale associant inflammation et fibrose pan-pariétale) (figure 3.23).

**Figure 3.23. Maladie de Crohn atteignant l'iléon terminal**



*La paroi iléale est épaissie et sténosée (ouverte par les pincettes)*

### Microscopie

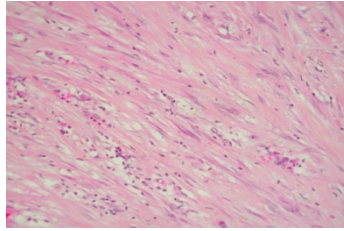
Les aspects microscopiques des fibroses sont variables.

### Selon l'ancienneté de la fibrose

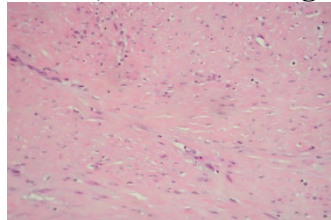
- Fibrose récente en voie de constitution (figure 3.24) : fibrose « lâche » riche en MEC non fibrillaire (prédominance de mucopolysaccharides), fibres de collagène peu épaisses et peu condensées (surtout de type III et IV), nombreux fibroblastes et myofibroblastes, présence de leucocytes de la réaction inflammatoire.

- Fibrose ancienne (figure 3.25) : fibrose dense, riche en fibres collagènes épaisses et condensées (surtout de type I) avec peu de cellules et moins de substance fondamentale hydrosoluble.

**Figure 3.24. Fibrose récente, lâche et cellulaire**



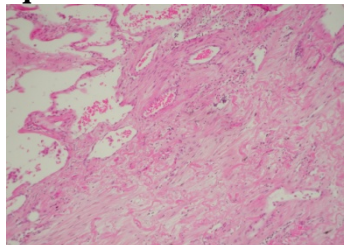
**Figure 3.25. Fibrose ancienne, dense en collagène et pauvre en cellules**



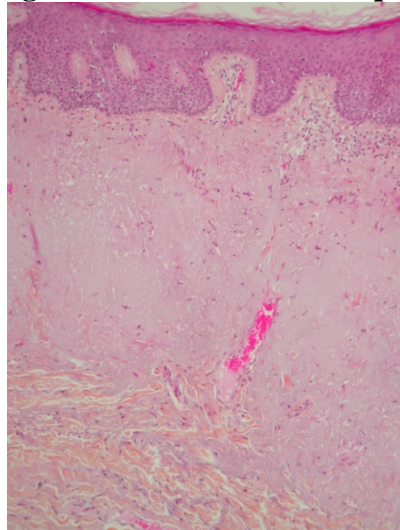
### Selon sa composition biochimique

- Fibrose riche en fibres élastiques : certaines fibroses pulmonaires (figure 3.26), élastose du derme au cours de la sénescence et sur les zones cutanées exposées aux rayons ultraviolets (figure 3.27) et stroma élastosique de certains cancers du sein.
- Fibrose « réticulinique » (figure 3.28) colorée par les sels d'argent, riche en collagène de type III dans la moelle osseuse ou les ganglions lymphatiques.
- Fibrose « hyaline » : collagène dense, d'aspect microscopique homogène et vitreux, prenant fortement les colorants, dans des fibroses anciennes ou les chéloïdes.

**Figure 3.26. Fibrose élastosique comblant les alvéoles d'un sommet pulmonaire.**

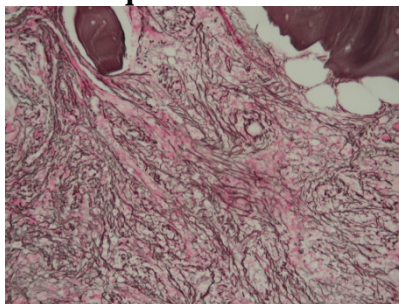


**Figure 3.27. Élastose dermique**



*Une substance extra-cellulaire éosinophile remplace le collagène normal du derme superficiel.*

**Figure 3.28. Fibrose réticulinique au cours d'une myélofibrose primitive**



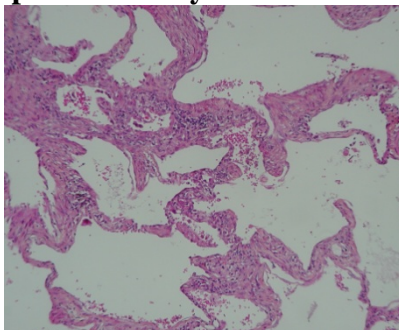
*Imprégnation argentique de Gordon-Sweet sur une biopsie ostéo-médullaire.*

### Selon sa topographie

- Fibrose systématisée : la fibrose reste limitée à la charpente conjonctive normale du tissu ; cette charpente conjonctive apparaît donc épaissie mais l'architecture du tissu reste reconnaissable. Exemple : dans le poumon, fibrose épaississant les cloisons interlobulaires et les cloisons alvéolaires (figure 3.29). Quand elle est étendue à l'ensemble du tissu pulmonaire, cette fibrose conduit à l'insuffisance respiratoire par perturbation des échanges gazeux.
- Fibrose mutilante : remplace le tissu normal et donc détruit son architecture. Elle peut être localisée (ex : cicatrice d'un infarctus, socle d'un ulcère gastrique chronique ou enkystement d'un abcès) ou diffuse à tout un organe (ex : pancréatite chronique). Elle peut s'élaborer d'emblée en cas de destruction tissulaire abondante ou être l'évolution terminale d'une fibrose systématisée.

 En savoir plus : « [Un exemple de fibrose mutilante : la cirrhose hépatique](#) ».

**Figure 3.29. Fibrose pulmonaire systématisée aux cloisons alvéolaires**



## **4 – REACTIONS INFLAMMATOIRES A CORPS ETRANGERS**

### **4. 1 - Définitions**

Les réactions inflammatoires à corps étrangers constituent un ensemble de réactions inflammatoires déclenchées par une substance reconnue par l'organisme comme un corps étranger.

Il existe deux types de corps étrangers :

- *exogènes* : qui peuvent être définis comme toute structure solide, massive, conglomérée ou particulaire, ou liquide, étrangère à l'organisme et ne correspondant pas à un germe ou à un parasite.
- *endogènes* : toute structure endogène, préexistante ou néoformée déterminant une réaction inflammatoire de type résorptive.

La réaction inflammatoire à un corps étranger peut adopter trois aspects principaux. On peut observer :

1. une réaction inflammatoire mineure voire absente ;
  2. une inflammation résorptive pure caractérisée par des macrophages et des cellules géantes de type Müller ;
  3. ou une inflammation granulomateuse impliquant les cellules de l'immunité et pouvant relever de mécanismes variés :
- le corps étranger peut être antigénique ;
  - il peut le devenir sous l'action d'enzymes lysosomales macrophagiques en intracellulaire ;
  - ou induire des modifications des protéines de son environnement alors reconnues comme étrangères à l'organisme.

## **4. 2 - Absence de réaction inflammatoire ou réaction inflammatoire mineure**

### **Absence de réaction inflammatoire**

C'est le cas de nombreux médicaments solubles injectés dans les plans cutanés et musculaires. Tout au plus observe-t-on au site de l'injection une discrète réaction inflammatoire transitoire (congestion vasculaire, diapédèse leucocytaire) essentiellement liée au traumatisme de l'aiguille. Le produit étranger disparaît du site d'injection par résorption veineuse ou lymphatique, mais ceci ne préjuge pas de son élimination totale de l'organisme. Le produit lui-même ou son véhicule peuvent être stockés dans d'autres sites (thésaurisme à la polyvinylpyrrolidone, qui est un véhicule retard de certains médicaments).

D'autres substances, non médicamenteuses, sont quasiment inertes. Elles ne sont pas résorbées et ne provoquent pas de réaction inflammatoire commune ou de signification immunologique. C'est le cas de l'encre de Chine et de certains sels métalliques utilisés pour les tatouages.

### **Réaction inflammatoire mineure**

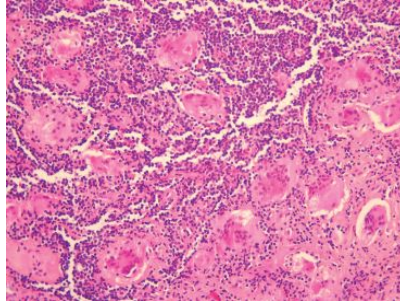
Il s'agit ici de substances étrangères, massives, ne se fragmentant pas, non ou très peu accessibles à la corrosion, ne diffusant pas (typiquement représentées par les prothèses valvulaires, les prothèses articulaires et autres matériels de synthèse de type clou plaque). Ces matériaux vont déterminer une réaction inflammatoire mineure lors de leur mise en place ou secondairement par les microtraumatismes qu'ils déterminent, aboutissant simplement à une coque fibreuse périphérique, sans appel cellulaire.

Cependant, dans certaines circonstances, ces corps étrangers peuvent être à l'origine d'inflammations secondaires en rapport avec des modifications qu'ils induisent dans leur environnement : le corps étranger peut ainsi constituer une niche bactérienne, peu accessible aux antibiotiques, les germes pouvant se localiser au sein d'anfractuosités de la prothèse. L'asepsie et l'obtention de prothèses de plus en plus massives visent à lutter contre ce risque.

## **4. 3 - Inflammation résorptive pure : les granulomes macrophagiques**

Si le corps étranger est de petite taille, son englobement est possible par un macrophage isolé. Quand les corps étrangers ont un certain volume, ils sont entourés par des macrophages qui vont souvent fusionner pour former des cellules géantes. Ces cellules de Müller (figure 3.30) ont des contours irréguliers qui se moulent sur le corps étranger et des noyaux disposés sans ordre dans le cytoplasme. Elles peuvent englober des corps étrangers relativement petits, mais s'accumulent à la surface des plus volumineux. Si le recrutement macrophagique constitue l'essentiel de la réaction à corps étrangers, il est souvent enrichi de plasmocytes et lymphocytes et fréquemment associé au développement d'une fibrose, parfois importante.

**Figure 3.30. Cellules géantes de type Müller**



Il est généralement facile de reconnaître le corps étranger libre ou phagocyté par les macrophages à l'examen direct ou en polarisation, mais le corps étranger peut parfois être dissous par la technique histologique.

### **Corps étrangers exogènes**

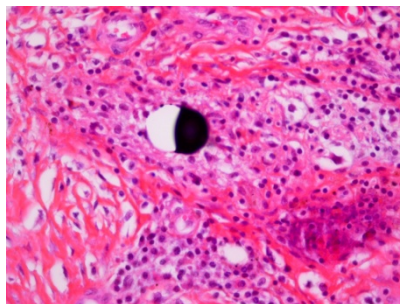
#### **L'inflammation**

Elle se développe autour de corps étrangers habituellement xéniques ayant pénétré dans l'organisme volontairement (figure 3.31), accidentellement ou ayant été introduits à des fins médicales variées.

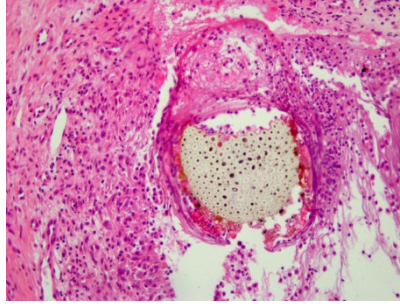
Exemples :

- écharde de bois (figure 3.32), matériel de suture (résorbable), talc (figure 3.33) ;
- implants divers (figure 3.34) ;
- produits d'opacification utilisés en imagerie (baryte, lipiodol) ;
- paraffinomes et oléomes : ils sont secondaires à l'injection (dans le derme ou les plans musculaires) ou à l'inhalation accidentelle de paraffine ou d'huile (figure 3.35). Le granulome macrophagique s'associe à une fibrose rétractile souvent marquée ;
- produits de dégradation de matériels prothétiques et de scellage ; typiquement, à terme, au siège d'une prothèse de hanche, on peut observer :
  - du polyéthylène, sous forme de particules biréfringentes en polarisation, produit de l'érosion de la prothèse cotyloïdienne, suscitant une intense réaction macrophagique (figure 3.36),
  - l'empreinte du ciment (polyméthylmétacrylate), dissout par les solvants, sous forme de vacuoles rondes, ovales ou muriformes, bordées par des cellules géantes,
  - l'érosion des têtes métalliques se traduit par des fins dépôts granuleux, noirs, à l'origine d'une réaction macrophagique discrète (métallose) (figure 3.37).

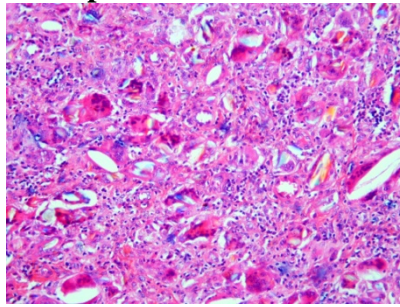
**Figure 3.31. Réaction inflammatoire à prédominance de macrophages au contact d'une « bille » de mercure injectée dans le derme dans un contexte de pathomimie**



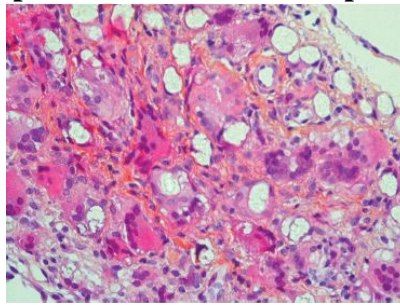
**Figure 3.32. Réaction à corps étrangers au contact d'une épine de rosier**



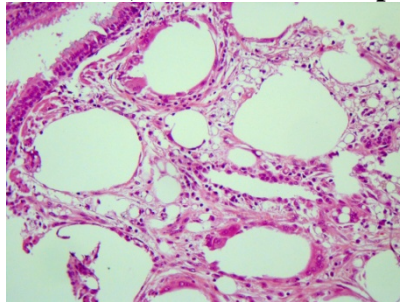
**Figure 3.33. Talcome : intense réaction macrophagique à cellules géantes au contact de particules de talc**



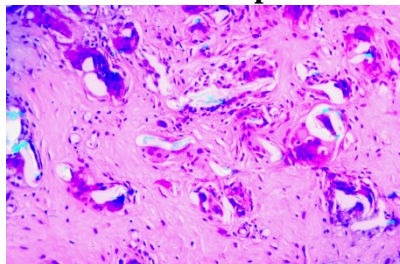
**Figure 3.34. Inflammation résorptive macrophagique au contact de silicone issu d'une prothèse de silicone rompue**



**Figure 3.35. Pneumopathie lipidique : cellules géantes plurinucléées au contact de vacuoles graisseuses inhalées, dans les alvéoles pulmonaires**

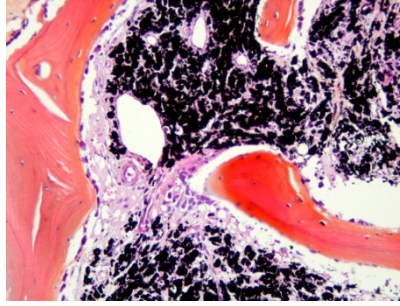


**Figure 3.36. Cellules géantes plurinucléées au contact de particules de polyéthylène dans le tissu périarticulaire d'une prothèse de hanche**





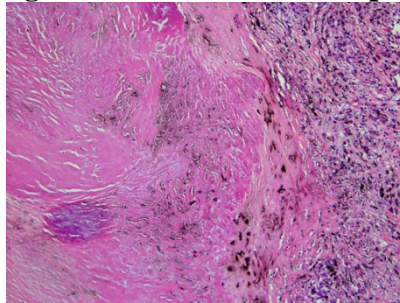
**Figure 3.37. Métallose**



### **Pneumoconioses**

Ce sont des maladies pulmonaires induites par l'inhalation de poussières inorganiques qui stimulent la fibrose. Les petites particules de silice ou d'asbeste sont ainsi capables de produire une fibrose extensive. La silicose est l'exemple type de pneumoconiose. Après inhalation, les particules de silice sont ingérées par les macrophages alvéolaires et les pneumocytes. Les hydroxydes de silice à la surface des particules se lient avec les phospholipides membranaires et entraînent la mort des cellules. Les particules relarguées sont reprises par d'autres macrophages avec stockage dans l'interstitium pulmonaire et les ganglions. Ces macrophages stimulés libèrent des cytokines qui vont concourir à la constitution d'une fibrose. La lésion typique, le nodule silicotique, est constituée par un cœur de fibrose, à organisation tourbillonnante, plus ou moins tatoué de macrophages pigmentés en périphérie (figure 3.38). L'examen en polarisation met en évidence des particules biréfringentes (il s'agit surtout de silicate d'accompagnement, la silice cristalline est peu réfringente en polarisation).

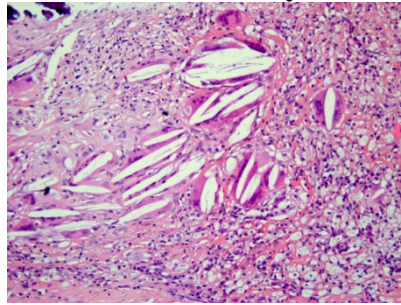
**Figure 3.38. Nodule silicotique**



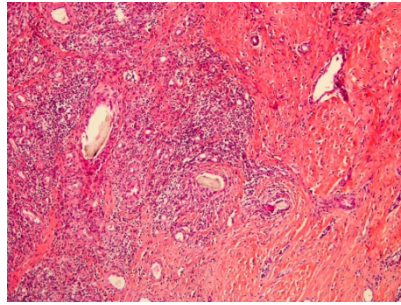
### **Corps étrangers endogènes (exemples)**

- Les lipogranulomes sont des granulomes lipophagiques, hypodermiques, post-traumatiques, caractérisés par une accumulation au niveau de la zone de nécrose hypodermique de macrophages à cytoplasme micro ou macrovacuolisé fortement soudanophile et osmophile.
- Les granulomes cholestéroliques consistent en des enclaves fasciculées de cristaux de cholestérol suscitant une réaction inflammatoire macrophagique au sein de foyers de nécrose (classiquement observés dans les plaques d'athérome et les nodules de la thyroïde) (figure 3.39).
- L'irruption dermique (souvent post-traumatique) du contenu d'un follicule pilosébacé ou d'un kyste annexiel peut entraîner la constitution d'un granulome à corps étranger, secondaire à la résorption de débris pilaires (figure 3.40), de kératine ou de sébum. Ces granulomes ont la particularité de débuter souvent par une phase d'inflammation aiguë et d'évoluer vers la formation de cicatrices fibreuses.
- Tophus goutteux : ils sont constitués d'amas de fines aiguilles (cristaux d'urate) disposées parallèlement au centre du tophus, entourées d'un feutrage fibrillaire avec nombreuses cellules géantes en périphérie (figure 3.41).

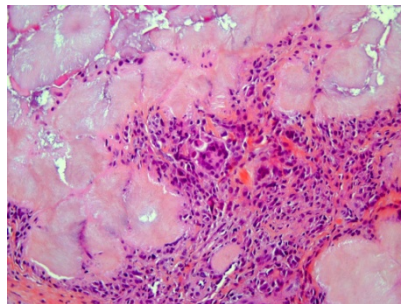
**Figure 3.39. Granulome cholestérolique : macrophages au contact de cristaux de cholestérol au sein d'un foyer de nécrose**



**Figure 3.40. Résorption de fragments de gaine pilaire par des macrophages dans un contexte de folliculite.**



**Figure 3.41. Tophus goutteux : accumulation de macrophages en périphérie des dépôts d'urate de sodium**



#### **4. 4 - Réactions inflammatoires à corps étranger mettant en jeu les mécanismes d'hypersensibilité**

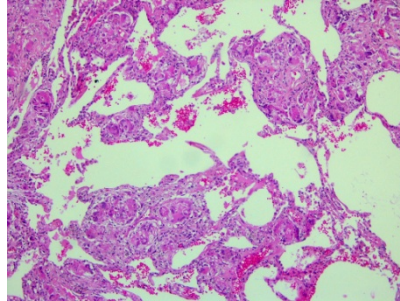
Les mécanismes sous-tendant cette modalité de réponse à certains corps étrangers sont discutés et probablement fonction de la nature du corps étranger. Ils mettraient en jeu des réactions d'hypersensibilité de type III ou IV.

Les corps étrangers en cause déterminent des granulomes avec, typiquement, participation de lymphocytes, de cellules épithélioïdes et de cellules géantes de type Langhans.

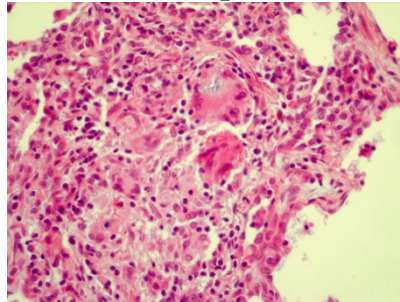
- *Granulomes induits par des sels métalliques* : les sels de zirconium contenus dans certains déodorants, et le béryllium (pénétration cutanée par des éclats microscopiques issus de l'explosion d'un tube à lumière fluorescente) peuvent induire des granulomes à cellules épithélioïdes et à cellules géantes et sont souvent associés à une fibrose. L'inhalation de béryllium, dans un contexte de maladie professionnelle, donne lieu à de multiples granulomes épithélioïdes et giganto-cellulaires pulmonaires, réalisant un tableau identique à celui d'une sarcoïdose (figure 3.42).
- *Poumons à précipitine* (figure 3.43) : un corps étranger externe inhalé (allergène) entraîne une réaction immunitaire avec formation d'immuns complexes dans l'interstitium pulmonaire. Les immuns complexes vont être résorbés par des cellules géantes déterminant la formation de multiples petits granulomes pouvant évoluer vers une fibrose.

- *Des granulomes épithélioïdes à disposition palissadique* peuvent également se constituer autour d'épines de cactus et d'aiguilles d'oursin introduites dans le derme et au contact d'implant de collagène.
- Enfin, *les morsures d'arthropodes* ayant laissé des pièces chitineuses dans le revêtement cutané ou certains vaccins contenant un véhicule retard non résorbable à base d'aluminium peuvent réaliser des réactions inflammatoires lymphocytaires prépondérantes à type de pseudolymphome cutané (figure 3.44).

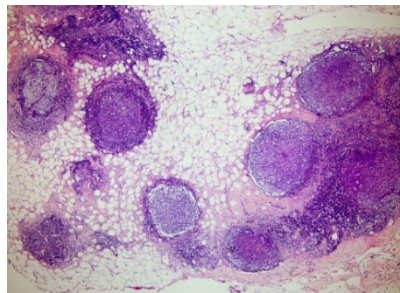
**Figure 3.42. Béryllose pulmonaire : présence de nombreux granulomes épithélioïdes et géantocellulaires, dans l'interstitium pulmonaire, simulant une sarcoïdose**



**Figure 3.43. Pneumopathie d'hypersensibilité : petit granulome macrophagique dans l'interstitium pulmonaire**



**Figure 3.44. Réaction inflammatoire lymphocytaire hypodermique prépondérante à type de pseudolymphome cutané, au site d'injection d'un vaccin contenant un véhicule retard non résorbable à base d'aluminium.**



## **5 – INFLAMMATIONS**

### **5. 1 - Définitions et introduction**

Le granulome inflammatoire est l'ensemble des éléments cellulaires (polynucléaires, lymphocytes, plasmocytes, macrophages, etc.) présents au sein d'une réaction inflammatoire visible sur un prélèvement tissulaire.

L'inflammation granulomateuse est définie le plus souvent de manière plus restrictive comme une inflammation spatialement limitée, « folliculaire », c'est-à-dire d'allure nodulaire. Elle est constituée d'une prédominance de cellules mononucléées correspondant à des histiocytes (macrophages, cellules épithélioïdes et/ou cellules géantes multinucléées) et des lymphocytes, plus rarement associés à d'autres éléments cellulaires (polynucléaires neutrophiles, polynucléaires

éosinophiles, plasmocytes...) et avec la participation, quelle que soit la forme du granulome, de fibroblastes.

L'inflammation dite « spécifique » est une inflammation dont les caractéristiques morphologiques sont suffisamment évocatrices pour permettre de suspecter fortement ou d'affirmer quel est l'agent causal déclenchant de cette inflammation ou d'orienter vers un groupe d'étiologies.

Par exemple, un granulome tuberculoïde avec une coloration de Ziehl positive est le plus souvent synonyme de tuberculose et un granulome pyoépithélioïde fait évoquer plusieurs maladies infectieuses : yersiniose ou bartonellose notamment.

## **5. 2 - Signification de l'inflammation granulomateuse**

Dans certaines maladies la réponse inflammatoire aiguë initiale est transitoire et est rapidement remplacée par une accumulation de macrophages et de lymphocytes. Lorsque l'agent causal ayant déclenché l'inflammation est rapidement éliminé, la réaction inflammatoire aiguë régresse. L'inflammation granulomateuse est un exemple de réponse inflammatoire chronique secondaire à la persistance de l'agent étiologique. Celui-ci mal éliminé, ou mal dégradé, entretient une réaction inflammatoire persistante source de lésions tissulaires (inflammation au contact d'une épine d'oursin, d'un fil de suture, de substances lipidiques, de certaines bactéries, de complexes immuns, etc.).

## **5. 3 - Macrophages et inflammations granulomateuses**

On peut distinguer tout d'abord des granulomes macrophagiques diffus où les macrophages sont agencés en nappes relativement diffuses comme dans la malakoplaquie ou la mycobactériose atypique.

D'autres granulomes sont des granulomes macrophagiques « compacts » où les macrophages sont agencés en groupements nodulaires, folliculaires. C'est la forme la plus accomplie et la plus caractéristique de l'inflammation granulomateuse à laquelle participent des histiocytes aux inflexions morphologiques et fonctionnelles variables :

- des macrophages « d'allure normale » sans signes de transformation morphologique ;
- des cellules épithélioïdes (figure 3.45) qui correspondent à des cellules de grande taille ayant un cytoplasme éosinophile abondant à limite indistincte. Ces cellules ont un noyau clair, allongé, à chromatine fine, pourvu d'un petit nucléole. Les granulomes purement épithélioïdes sont constitués presque exclusivement de cellules épithélioïdes pouvant s'agencer en « palissades » ou en « petits nids ».

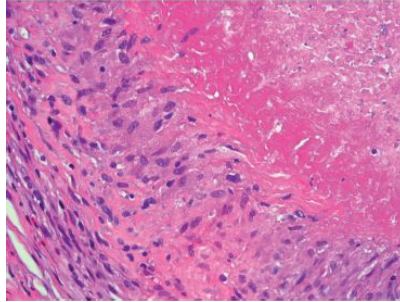
Les cellules épithélioïdes sont classiquement des macrophages ayant perdu leur fonction de déplacement et de phagocytose mais possédant une importante fonction sécrétoire ;

- des cellules géantes (ou cellules multinucléées) à cytoplasme abondant éosinophile à limite nette, dont le nombre de noyaux est variable (pouvant atteindre plusieurs centaines par cellule). Il existe plusieurs types de cellules géantes :

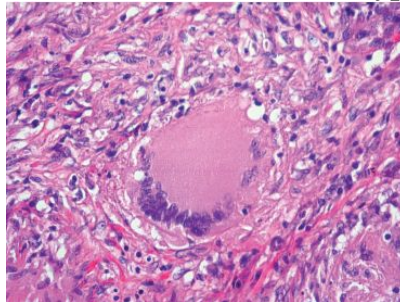
Les cellules de type Langhans (figure 3.46) sont des plasmodes issus de la fusion de cellules épithélioïdes présentes dans les granulomes de la tuberculose ou de la sarcoïdose. Les noyaux sont typiquement disposés en fer à cheval ou en couronne dans le cytoplasme.

Les cellules de type Müller (figure 3.47) présentes dans les granulomes à corps étrangers possèdent des noyaux souvent très nombreux disposés au hasard dans le cytoplasme. Elles peuvent phagocyter et l'élément phagocyté est parfois visible à l'intérieur de la cellule dans le cytoplasme.

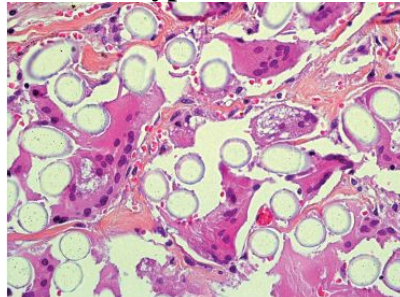
**Figure 3.45. Cellules épithélioïdes disposées sur un mode palissadique en bordure d'un amas de caséum.**



**Figure 3.46. Cellules multinucléées de type Langhans**



**Figure 3.47. Cellules multinucléées de type Müller au contact de matériel prothétique.**



## **5. 4 - Différentes formes étiologiques de l'inflammation granulomateuse**

### **5. 4. 1 - Granulomes provoqués par des agents pathogènes**

#### **Granulomes tuberculoïdes engendrés par des mycobactéries**

#### **Physiopathologie de la réponse tissulaire aux infections mycobactériennes**

Après leur introduction dans l'organisme, les mycobactéries sont généralement phagocytées par des macrophages. Ceux-ci produisent alors de l'interleukine 12 (IL-12) qui agit sur les lymphocytes en induisant une production d'interféron gamma (IFN $\gamma$ ). En présence d'IFN $\gamma$ , les macrophages peuvent former des granulomes épithélioïdes et giganthocellulaires. Le bon fonctionnement de la voie de l'IFN $\gamma$  est indispensable pour la formation de granulomes épithélioïdes et giganthocellulaires. En son absence, les mycobactéries phagocytées par les macrophages prolifèrent dans leur cytoplasme, aboutissant à des lésions de type lèpromateuses, c'est-à-dire des plages diffuses des cellules de Virchow contenant de très nombreux bacilles acido- alcool- résistants intracellulaires. Des déficits électifs en IL-12, récepteur de l'IL-12 ou récepteurs de l'IFN $\gamma$  sont à l'origine de susceptibilités innées aux infections mycobactériennes.

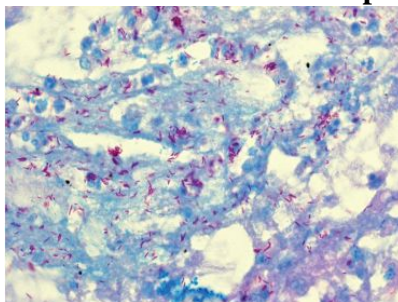
## Tuberculose

La tuberculose est une maladie contagieuse interhumaine à expression essentiellement thoracique, le plus souvent le fait de *Mycobacterium tuberculosis*. La pénétration dans l'organisme du BK détermine un ensemble de lésions tissulaires liées à une réaction inflammatoire complexe mettant en jeu les différents constituants de la paroi du bacille : les polysaccharides suscitent un afflux de polynucléaires neutrophiles, les phospholipides membranaires induisent la transformation des monocytes/macrophages en cellules épithélioïdes et les protéines une réaction allergique d'hypersensibilité retardée de type IV. L'établissement de l'allergie tuberculique nécessite l'inoculation du bacille entier mais peut être déclenché par les seuls constituants du bacille (IDR). Cette allergie qui joue un rôle clef dans les lésions inflammatoires péri-focales (en rapport avec une diffusion des tuberculo-protéines), la formation de caséum et sa liquéfaction est à distinguer de l'immunité anti-tuberculeuse fruit d'une résistance naturelle et d'une résistance acquise.

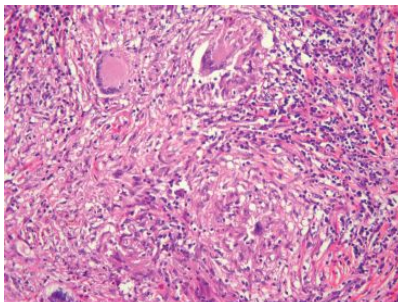
### Lésions histologiques dues au bacille tuberculeux

- *La pénétration du bacille tuberculeux* dans un tissu suscite une réaction inflammatoire commune aiguë spécifique, associant congestion vasculaire, œdème, diapédèse leucocytaire et infiltration de cellules mononucléées. Le bacille tuberculeux peut-être mis en évidence au sein du foyer inflammatoire par des colorations adaptées : coloration de Ziehl (figure 3.48) et coloration par l'auramine. Le processus inflammatoire peut régresser spontanément, facilité par un traitement tuberculeux, ou évoluer vers la constitution d'une réaction folliculaire.
- La réaction folliculaire (figure 3.49) est secondaire à la mort des bacilles tuberculeux dont les phospholipides membranaires ainsi relargués déterminent une inflammation cellulaire associant des cellules épithélioïdes, des cellules de Langhans, et une couronne de lymphocytes. Ces lésions folliculaires sont typiquement dépourvues de bacilles tuberculeux.
- *La caséification* est une nécrose d'homogénéisation. Le caséum est une substance éosinophile, finement granuleuse, acellulaire, contenant quelques fibres résiduelles de la matrice extra-cellulaire seulement mises en évidence par des colorations adaptées. En phase initiale de constitution de la nécrose, des bacilles tuberculeux peuvent y être identifiés par la coloration de Ziehl. La destruction progressive des bacilles dans le caséum s'accompagne d'une réaction folliculaire périphérique, la lésion est donc à ce stade *caséo-folliculaire* (figures 3.50, 3.51).

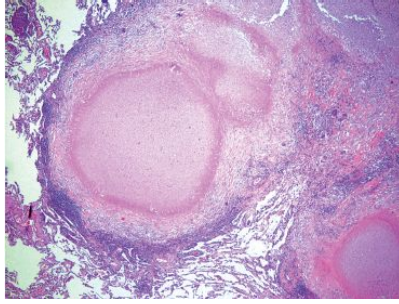
**Figure 3.48. Bacilles tuberculeux mis en évidence par la coloration de Ziehl.**



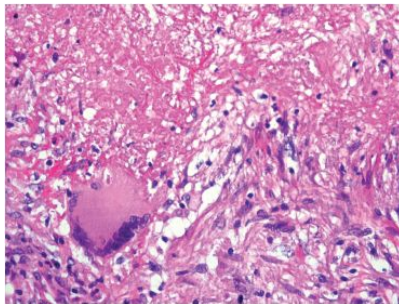
**Figure 3.49. Lésion tuberculeuse folliculaire**



**Figure 3.50. Lésions tuberculeuses caséo-folliculaires**



**Figure 3.51. Caséum, cellules épithélioïdes – les éléments constitutifs de la lésion caséo-folliculaire**



**(détails de la figure 3.58).**

### **Évolution des lésions tuberculeuses [schéma 3.2]**

- La réaction folliculaire évolue vers une lésion fibreuse, chronique, cicatricielle et la lésion caséo-folliculaire se transforme en lésion caséo-fibreuse, le caséum n'étant ni résorbable ni pénétrable par la fibrose.
- Évolution du caséum :
- Il peut persister en l'état, cerné par une fibrose d'enkystement. Il peut également sécher et se calcifier, ou se liquéfier. La liquéfaction du caséum est un processus complexe, auquel participe l'hypersensibilité retardée source de production de lymphokines provoquant un afflux de macrophages producteurs d'enzymes, associés à des modifications du régime microcirculatoire local permettant une imbibition aqueuse. Cette liquéfaction est couplée à une multiplication active des bacilles tuberculeux.
- Le caséum ainsi liquéfié peut s'éliminer par un conduit de drainage naturel de voisinage (bronches, voies urinaires) laissant alors une caverne tuberculeuse. Le caséum liquéfié peut également s'évacuer par ulcération d'un revêtement (peau, muqueuse) ou rester en place réalisant un abcès froid tuberculeux. Le drainage du caséum est généralement incomplet, laissant en place des cavernes caséo-folliculaires ou caséo-fibreuses.
- L'évolution de la maladie sur le long terme, en absence de traitement, se caractérise par des poussées successives au cours desquelles se constituent de nouveau des lésions exsudatives qui vont évoluer pour leur propre compte avec ou sans nécrose caséuse, selon la séquence sus-décrite (schéma 3.2). Ainsi un poumon atteint de tuberculose chronique présente typiquement un très grand polymorphisme lésionnel avec des lésions d'âges différents, juxtaposées ou dispersées dans le parenchyme pulmonaire.

### **Aspect macroscopique des lésions tuberculeuses**

L'aspect macroscopique des lésions tuberculeuses est très polymorphe selon le stade évolutif des lésions, la durée d'évolution de la maladie, l'étendue du territoire lésionnel et l'état général du patient (déficit immunitaire et dénutrition favorisent la progression de la maladie).

- Lésions nodulaires :
  - granulations miliaries : ce sont des lésions nodulaires de très petite taille (jusqu'à 1 mm), grises ou jaunâtres, bien individualisées les unes des autres ;
  - tubercules : ce sont des lésions plus volumineuses pouvant atteindre jusqu'à 10 mm de diamètre (figure 3.52). On distingue classiquement selon leur taille et leur structure : les tubercules miliaries, crus plus volumineux et les tubercules enkystés (avec coque scléreuse épaisse) et crétacés (calcifiés ou ossifiés). Le caséum est une substance blanc grisâtre, opaque, molle ;
  - tuberculome : c'est une formation de plusieurs centimètres de diamètre formé de couches concentriques de caséum et de fibrose, souvent calcifiée.
- Lésions à type d'infiltrations : ce sont des lésions tuberculeuses plus ou moins étendues, non systématisées comme les précédentes.
- Les lésions secondaires au ramollissement du caséum ont été déjà évoquées : abcès froid tuberculeux, ulcérations cutanée et muqueuse (intestin, larynx), fistules pouvant compliquer des adénites et orchio-épididymites tuberculeuses. La cavité la plus souvent pulmonaire, demeure généralement tapissée de caséum et une source potentielle de contagion (émission de bacilles), rarement elle peut s'affaisser aboutissant à une cicatrice fibreuse pleine.

### Schéma 3.2 : Évolution des lésions tuberculeuses

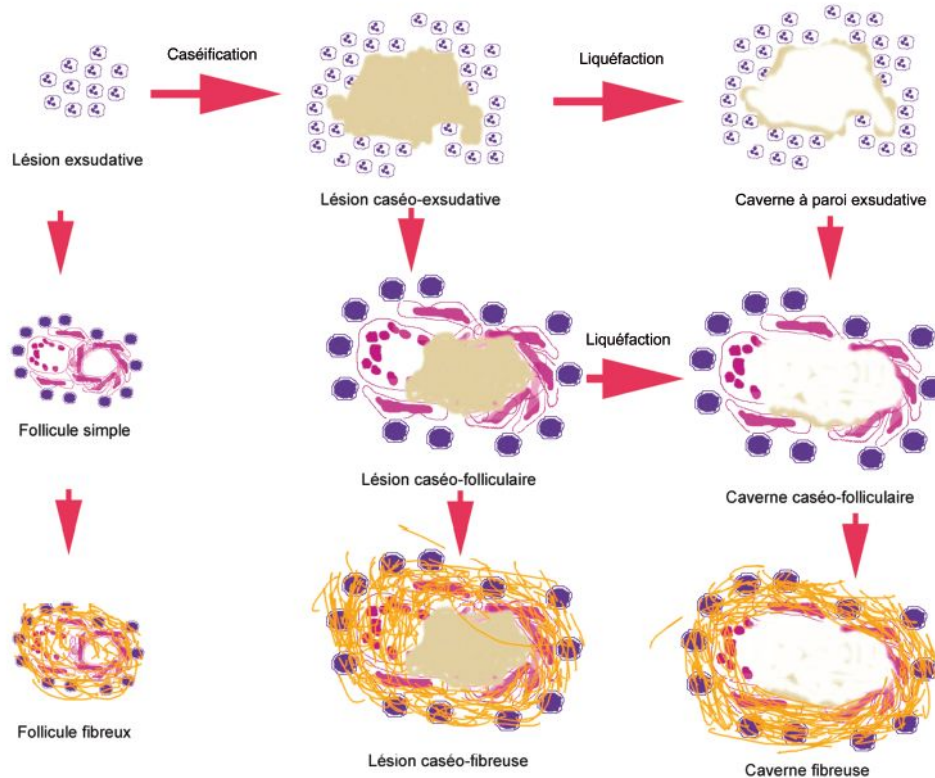


Figure 3.52. Tuberculose pulmonaire avec multiples tubercules dans le parenchyme





## La maladie tuberculeuse

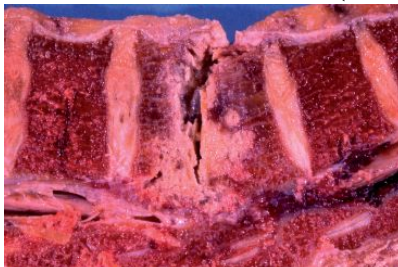
Plusieurs tableaux cliniques sont individualisables.

- *La primo-infection* est le fait du premier contact de l'organisme avec le bacille tuberculeux, essentiellement par voie aérienne, souvent cliniquement asymptomatique de découverte fortuite radiologique. Elle associe un foyer tuberculeux nodulaire souvent calcifié à une adénopathie médiastinale (figure 3.53) constituant le complexe primaire.
- *La tuberculose de primo-infection* est rare. Elle est le fait, en l'absence de guérison du foyer primaire, d'une extension progressive des lésions primaires.
- *La dissémination hématogène* peut survenir après la primo-infection ou à distance, pouvant toucher tous les organes (ganglions, plèvre, appareil uro-génital, méninges, os) :
  - la dissémination hématogène non miliaire : elle résulte de la dissémination d'une quantité le plus souvent peu importante de BK, qui vont s'arrêter dans différents viscères où ils sont le plus souvent détruits avec des granulomes d'aspect fibreux cicatriciel ; plus rarement la lésion tuberculeuse se développe pour donner lieu à des lésions viscérales (figure 3.54) ;
  - la tuberculose miliaire résulte de la diffusion par voie hématogène d'une grande quantité de BK issus d'un foyer ramolli. Elle se traduit par des granulations miliaires qui évoluent toutes en même temps et qui sont donc au même stade évolutif histologique (figure 3.55) et peuvent atteindre, à des degrés divers, tous les viscères (poumons, foie, rate, moelle osseuse, système nerveux central, ganglions, etc.).
- *La tuberculose pulmonaire chronique de l'adulte* est la conséquence d'une réactivation d'un chancre d'inoculation ou d'une réinfection exogène. Elle associe, à l'état isolé ou en combinaisons variées, toutes les lésions élémentaires précédemment décrites (figure 3.52) : granulations, tubercules, infiltrations, cavernes. La maladie peut s'étendre à la plèvre (figure 3.56). La diffusion bronchogène massive des bacilles peut engendrer une bronchopneumonie tuberculeuse.

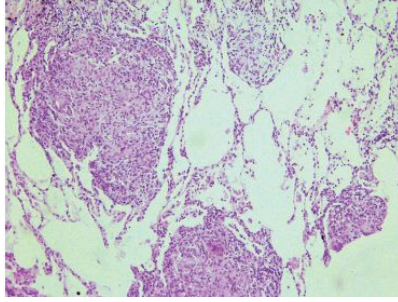
**Figure 3.53. Ganglion caséifié d'une primo-infection tuberculeuse.**



**Figure 3.54. Tuberculose osseuse (Mal de Pott).**



**Figure 3.55. Tuberculose miliaire : multiples lésions, toutes au stade folliculaire.**



**Figure 3.56. Tuberculose pleurale : la séreuse est tapissée de caséum.**



L'antibiothérapie tuberculeuse est efficace sur les lésions exsudatives et, à tous les autres stades, favorise le processus de cicatrisation c'est-à-dire l'évolution vers la fibrose.

Pour la confirmation du diagnostic de tuberculose la culture reste la méthode de choix, permettant d'identifier les mycobactéries tuberculeuses et non tuberculeuses. La coloration de Ziehl sur coupes de paraffine est peu sensible. La technique de PCR a l'avantage de la sensibilité et de la rapidité mais elle exige une rigueur technique pour ne pas générer de faux positifs.

## **Lèpre**

La lèpre dans sa forme tuberculoïde est caractérisée par des granulomes épithélioïdes dermiques et des nerfs. Ces lésions folliculaires, comme leur équivalent tuberculeux, sont presque totalement dépourvues de bacille de Hansen, que la coloration de Ziehl met en évidence essentiellement dans la forme lèpromateuse caractérisée par une infiltration macrophagique dermique diffuse (cellules de Virchow).

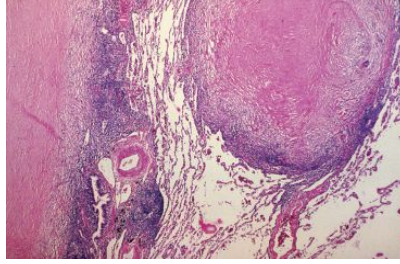
## **Granulomes pyoépithélioïdes d'origine bactérienne**

Les granulomes pyoépithélioïdes correspondent à des granulomes dont le centre est constitué d'une nécrose riche en polynucléaires neutrophiles et en pyocytes et dont la périphérie est surtout constituée de cellules épithélioïdes et de quelques cellules géantes de type Langhans. Ces granulomes peuvent s'observer au cours de la maladie de Nicolas Favre (due à des Chlamydiae), de certaines yersiniose (Yersinia pseudotuberculosis), dans la maladie « des griffes du chat » le plus souvent due à une bactérie du genre Bartonella et dans la tularémie (maladie des « égoutiers »).

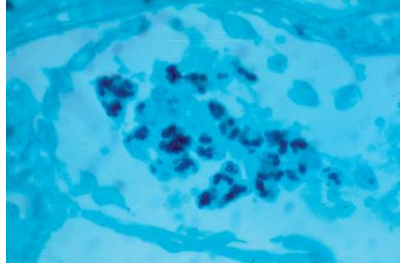
## **Certaines mycoses et parasitoses**

Elles peuvent aussi engendrer au cours de leur évolution des réactions folliculaires avec cellules épithélioïdes et nécrose. Exemples : l'histoplasmosse (figures 3.57, 3.58), la cryptococcose et l'échinococcose (kyste hydatique) (figure 3.59) après rupture de kyste.

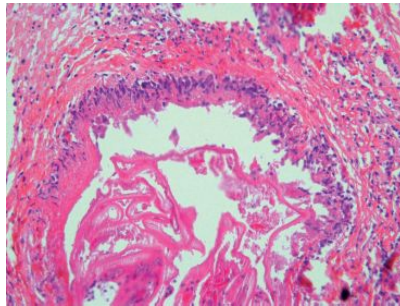
**Figure 3.57. Histoplasmosse : réaction folliculaire avec cellules épithélioïdes et nécrose**



**Figure 3.58. Mise en évidence des levures par la coloration argentique de Gomori – Grocott**



**Figure 3.59. Échinococcose alvéolaire : réaction folliculaire au contact du matériel parasitaire.**



### **Granulomes à corps étrangers**

Très fréquents, ils ont déjà été présentés, dans les réactions inflammatoires à corps étrangers.

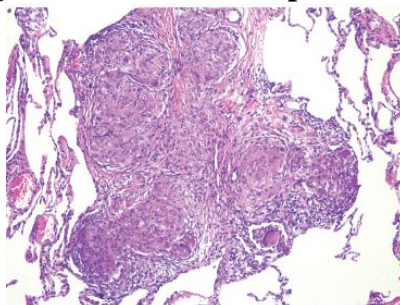
### **5. 4. 2 - Granulomes de causes diverses ou inconnues (quelques exemples)**

#### **Sarcoïdose**

C'est une maladie, de cause inconnue, anergisante, considérée comme résultante d'une réponse cellulaire immune excessive à un ou plusieurs antigènes d'origine exogène ou endogène. Elle peut toucher tous les viscères avec une prépondérance pour l'arbre respiratoire (figure 3.60).

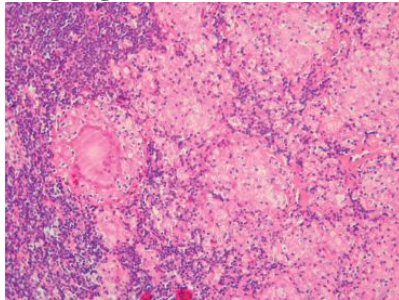
Histologiquement, elle réalise une inflammation folliculaire, sans jamais de nécrose, associant des cellules épithélioïdes, des cellules géantes de type Langhans (comportant fréquemment dans leur cytoplasme des inclusions appelées corps astéroïdes et corps de Schaumann) et des lymphocytes (figures 3.60, 3.61).

**Figure 3.60. Sarcoïdose pulmonaire**



Cette lésion ne peut être morphologiquement différenciée du stade folliculaire de la tuberculose. Les granulomes souvent confluents peuvent régresser ou évoluer vers la sclérose souvent hyaline, pouvant, en cas d'atteinte pulmonaire, être à l'origine d'une fibrose interstitielle avec syndrome restrictif. Les ganglions (figure 3.61), le foie et la peau sont les autres organes le plus souvent touchés.

**Figure 3.61. Sarcoïdose ganglionnaire : lésion folliculaire sans nécrose.**

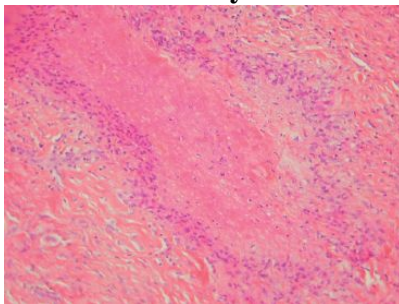


Par ailleurs des réactions sarcoïdiques sont observées dans les ganglions de drainage d'un territoire cancéreux en rapport avec la libération de phospholipides membranaire par les cellules tumorales.

### **Nodule rhumatoïde (figure 3.62)**

Observé dans la polyarthrite rhumatoïde, souvent au niveau des synoviales, comprend un foyer fibrinoïde central cerné par une couronne d'histiocytes à disposition palissadique.

**Figure 3.62. Nodule rhumatoïde : foyer fibrinoïde central cerné par une couronne d'histiocytes.**



### **Maladie de Crohn**

Maladie inflammatoire chronique du tube digestif, de cause inconnue, avec la présence de granulomes épithélioïdes de petite taille au niveau de la muqueuse du tractus digestif.

### **Rhumatisme articulaire aigu**

Il est caractérisé par les nodules d'Aschoff. Ces nodules sont la résultante d'un processus immuno-allergique due à une infection à streptocoque. Ils sont parfois visibles au niveau des valves cardiaques ou au niveau sous-cutané. Ils sont constitués de volumineux histiocytes associés à des lymphocytes avec une nécrose fibrinoïde centrale.

## **6 – INFLAMMATION LIEE AUX INFECTIONS VIRALES**

Les virus sont des micro-organismes à parasitisme intracellulaire obligatoire, dotés d'un seul type d'acide nucléique, ADN ou ARN. Ils sont produits par l'assemblage de composants préformés, sont incapables de se diviser et sont dépourvus de l'information génétique nécessaire au développement d'un système capable de générer de l'énergie et de synthétiser des protéines. Ces caractéristiques expliquent que :

la réplication des virus nécessite le détournement de la « machinerie cellulaire » d'une cellule hôte. L'infection d'une cellule par un virus peut déterminer deux types de lésions : des lésions cellulaires directement induites par le virus et des lésions indirectes provoquées par la réponse immunitaire dirigée contre les cellules infectées.

La pénétration des virus dans l'organisme peut se faire par voie digestive (poliomyélite), respiratoire (grippe), cutanée ou muqueuse (herpès, *human papilloma virus*) et sanguine (hépatite B, VIH) ; enfin le fœtus peut être contaminé à partir de la mère (rubéole).

### **6. 1 - Rappel sur le cycle viral**

#### **Attachement du virus à la surface de la cellule**

Il relève d'un processus de reconnaissance spécifique de type ligand – récepteur. Le virus reconnaît le plus souvent des protéines membranaires normales de la cellule cible : protéine CD4 de certains lymphocytes pour le VIH, molécule d'adhérence telle que ICAM-1 pour les rhinovirus, l'acide sialique de glycoprotéines pour le virus influenza et les rotavirus.

#### **Entrée dans la cellule**

Elle relève le plus souvent des mécanismes généraux d'endocytose, rarement elle est le fait d'une translocation directe du virus ou de mécanismes de fusion de l'enveloppe virale avec la membrane cytoplasmique.

#### **Libération dans le cytoplasme**

Sous l'action d'une acidification de l'endosome ou d'enzymes lysosomales, le génome viral est libéré dans le cytoplasme sous forme d'un complexe nucléoprotéique.

#### **La stratégie de réplication du virus dépend de la nature de son matériel génétique**

La réplication des virus ADN double brin (*human papilloma virus*, herpès) ou simple brin (*parvovirus*) s'effectue au niveau du noyau. Toute la machinerie cellulaire est sollicitée pour répliquer le génome viral et transcrire les gènes codant pour les protéines de structures. La réplication des virus ARN double brin (*rotavirus*) ou monobrin (*lentivirus*, *entérovirus*) est complexe, nécessitant, pour les rétrovirus, une transcription préalable par la transcriptase reverse de l'ARN viral en ADN qui sert de modèle pour la synthèse de nouveaux génomes viraux ARN.

#### **Assemblage du virus**

Les virions sont assemblés après réplication du génome viral et synthèse des protéines virales. Le

site d'assemblage, cytoplasmique (poxvirus) ou nucléaire (polyomavirus, parvovirus, adénovirus), dépend du site de réplication et des mécanismes de sortie de la cellule.

Sortie de la cellule des virions matures

Elle s'effectue par deux mécanismes : lytique (virus sans enveloppe), la destruction de la cellule libère les virions dans le milieu extra-cellulaire ou par bourgeonnement, le virion est éliminé dans une vésicule constituée de fragments de membrane cytoplasmique (rétrovirus) ou nucléaire (herpès).

## **Diffusion du virus**

Certains virus restent confinés au site primaire de l'infection (papillomavirus). Nombre d'entre eux vont se diffuser dans l'organisme via le système circulatoire (sang et lymphes) au sein duquel ils peuvent être également directement inoculés par effraction traumatique (transfusion, injection intraveineuse de médicaments, piqûre d'insecte). Certains virus résident dans les ganglions nerveux (varicelle) et se meuvent via les axones pouvant réinfecter des cellules épithéliales lors d'une réactivation.

## **6. 2 - Mécanismes de défense contre les affections virales**

La peau constitue une barrière efficace contre nombre d'infections virales. Il n'en est pas de même des muqueuses, notamment respiratoires, digestives, génitales, aisément infectées par les virus.

Les macrophages ont une activité antivirale intrinsèque, ils résistent à l'infection virale, toutefois quelques virus peuvent survivre et se répliquer dans les macrophages (VIH, dengue). Ils sont capables de détruire des cellules infectées par les virus (cytotoxicité anticorps dépendante). Ils sont également source de production d'interférons qui confèrent aux cellules non infectées un état de résistance aux virus.

Les lymphocytes représentent la principale ligne de défense antivirale :

- les anticorps produits ont surtout un rôle de protection vis-à-vis d'une réinfection par la même souche. Mais ils favorisent également la phagocytose de particules virales opsonisées et la lyse par les cellules natural killer des cellules infectées recouvertes d'anticorps ;
- *les lymphocytes T* ont un rôle essentiel dans la guérison des affections virales. Les cellules T cytotoxiques, générées en réponse à l'expression d'antigènes viraux à la surface des cellules (dont la reconnaissance nécessite l'expression simultanée des antigènes HLA de classe I) détruisent les cellules infectées en induisant leur entrée en apoptose par deux mécanismes : le système Fas Ligand/Fas et/ou la production de cytotoxines (granzymes et perforine).

Les virus ont développé des stratégies variées pour échapper aux mécanismes de défense immunitaire. La mutation fréquente du génome viral est l'une des plus utilisées (VIH, hépatite C) obligeant le système immunitaire à une adaptation permanente et en limitant l'efficacité. L'infection de cellules exprimant faiblement les antigènes HLA de classe I (neurones) ou l'induction d'une inhibition de leur expression par les cellules infectées (cytomégalovirus), l'inhibition de la présentation des antigènes viraux à la surface de la cellule (herpès virus), la déplétion en cellules CD4 (VIH) et la diminution de la production de cytokines pro-inflammatoires sont autant de mécanismes d'échappement.

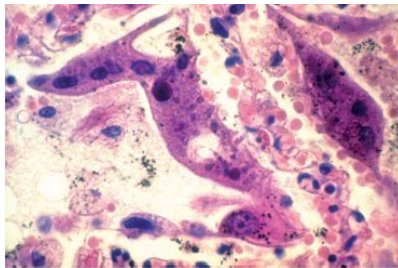
### 6. 3 - Lésions directes dues aux virus

Les lésions directes dues aux virus peuvent prendre plusieurs aspects, rassemblés sous le terme d'effet cytopathogène (voir ci-après).

#### **Fusion membranaire avec production de cellules géantes plurinucléées**

Les glycoprotéines de l'enveloppe ont un rôle clé dans la fusion cellulaire qui peut être observée au cours de la rougeole (figure 3.63) (cellules de Warthin-Finkeldey), des affections à paramyxovirus (le virus de Sendai a été utilisé pour les fusions cellulaires pour la production des anticorps monoclonaux), de l'herpès (HSV-HHV-1) et du sida (la glycoprotéine gp41 est responsable de la fusion des lymphocytes infectés). Ces cellules géantes ont une durée de vie courte mais assurent la propagation directe de cellules à cellules du virus qui échappe ainsi au système de surveillance immunitaire.

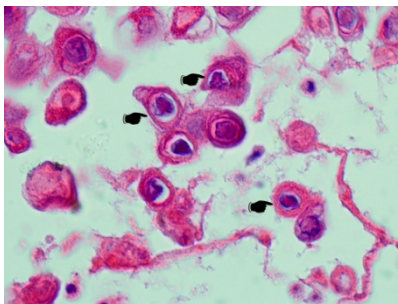
**Figure 3.63. Pneumonie rougeoleuse : cellules plurinucléées de Warthin-Finkeldey.**



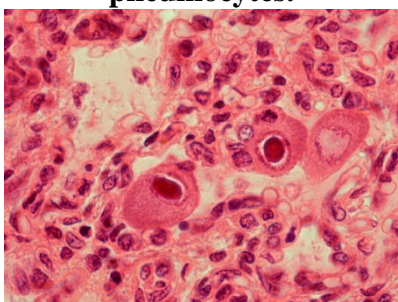
#### **Corps d'inclusion**

Ce sont des structures correspondant à une accumulation de matériel viral, pour certaines reflétant une organisation cristalline du virus. Ils sont fréquemment observés au cours des maladies virales s'accompagnant de lyse cellulaire : herpès (figure 3.64), rage. Les inclusions de la maladie des inclusions cytomégaliqes sont volumineuses intranucléaires et/ou intracytoplasmiques, dans des cellules de grande taille (figure 3.65).

**Figure 3.64. Herpes : inclusions intranucléaires dans des kératinocytes.**



**Figure 3.65. Pneumopathie à cytomégalovirus : inclusions intranucléaires dans les pneumocytes.**



## **Lyse cellulaire**

Elle n'est le fait que d'un nombre limité de souches virales. Elle favorise la propagation des virus qui sont ainsi libérés en grande quantité dans le milieu extra-cellulaire.

La lyse cellulaire relève de mécanismes variés et complexes tel que l'arrêt brutal de la synthèse de macromolécules nécessaires au métabolisme cellulaire par interférence des protéines virales avec la transcription (protéines 2A du polyovirus) et la production d'une protéase à fonction toxine-like (protéine penton des adénovirus).

La souffrance cellulaire peut être moins brutale, se traduisant par une ballonnisation cellulaire (modification de la perméabilité membranaire), une rupture des structures d'amarrage, intercellulaire et à la matrice extra-cellulaire (altération du cytosquelette).

### **6. 4 - Lésions indirectes**

Elles sont le fait de la réponse immunitaire. Beaucoup de facteurs cytotoxiques libérés par les cellules du système immunitaire (lymphocytes et macrophages) ont une action non spécifique qui va s'exercer aussi bien sur les cellules infectées que les cellules saines de leur environnement. Si les conséquences peuvent être modestes : simple congestion vasculaire avec œdème et infiltration de cellules mononucléées à caractère transitoire, les lésions sont parfois importantes, notamment au cours des hépatites virales chroniques (virus hépatite B et C) avec retentissement fonctionnel et possible évolution fibrosante pouvant aboutir, à terme, à une cirrhose.

### **6. 5 - Effets oncogéniques**

On connaît de nombreux exemples de virus capables d'induire une tumeur dans un modèle expérimental adapté. L'implication des virus en cancérologie humaine est par contre moins bien caractérisée. On connaît 6 types de virus associés à l'émergence de tumeurs chez les patients infectés (HHV-4/EBV ; HBV ; HCV ; HHV-8 ; HPV's ; HTLV). L'interaction entre l'infection virale et le cancer, est indirecte et complexe.

### **6. 6 - Mise en évidence d'une inflammation virale et évaluation de son retentissement tissulaire**

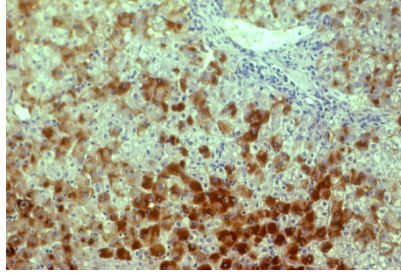
L'identification du virus repose sur des techniques virologiques adaptées. Le pathologiste peut toutefois établir ou orienter le diagnostic sur :

- la constatation de lésions cellulaires évocatrices d'un effet cytopathogène et la présentation générale des lésions tissulaires ;
- la mise en évidence des protéines des virions au sein des cellules infectées par des techniques immunohistochimiques pour le cytomégalovirus, le virus de l'hépatite B (figure 3.66), le VIH et l'EBV (figure 3.67) ;
- ou d'acides nucléiques viraux par hybridation in situ pour l'EBV (figure 3.68), le JC virus et les papillomavirus (figure 3.69).

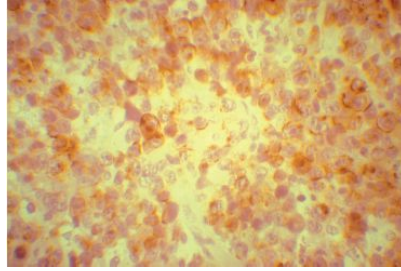
L'examen anatomopathologique n'est qu'assez rarement réalisé à des fins diagnostiques mais principalement pour évaluer le retentissement tissulaire de l'inflammation virale à valeur pronostique (lésions intra-épithéliales du col utérin à papillomavirus oncogène) et pour la prise en charge thérapeutique (traitements antiviraux de l'hépatite C).



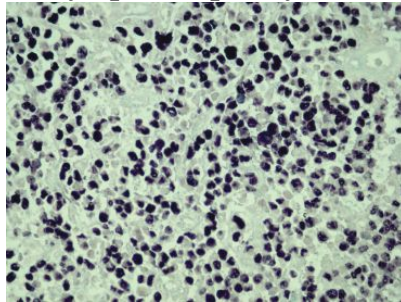
**Figure 3.66. Hépatite chronique liée au virus B : mise en évidence de l'antigène HBs par technique immunohistochimique dans le cytoplasme des hépatocytes.**



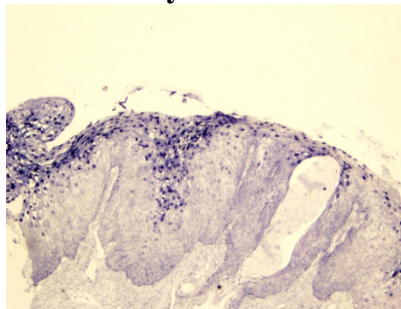
**Figure 3.67. Protéine LMP de l'Epstein-Barr virus mise en évidence par technique immunohistochimique dans les cellules d'un lymphome.**



**Figure 3.68. Epstein-Barr virus : mise en évidence d'un ARN viral dans les noyaux des cellules d'un lymphome par hybridation in situ.**



**Figure 3.69. Papillomavirus de type 16 dans les noyaux des cellules du corps muqueux de Malpighi d'un condylome de l'exocol utérin :**



*mise en évidence par hybridation in situ.*

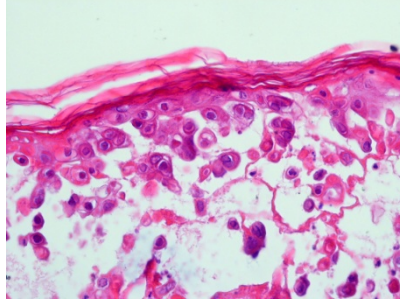
## **6. 7 - Exemples d'inflammations virales**

### **6. 7. 1 - Virus épidermotropes**

**Virus du groupe herpès (herpès, varicelle, zona) (figure 3.70)**

Ils sont responsables de vésicules cutanées et/ou muqueuses. Les vésicules situées dans le corps muqueux de Malpighi sont la résultante de la dégénérescence ballonisante des cellules épithéliales. Ces cellules ont un cytoplasme clair et des noyaux augmentés de volume, contenant des inclusions intranucléaires. Les cellules peuvent également devenir plurinucléées.

**Figure 3.70. Vésicule de zona.**

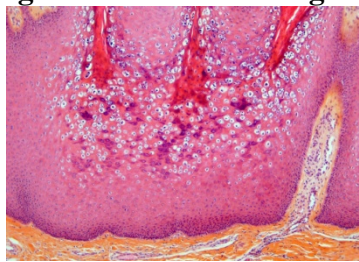


### **Papillomavirus (il en existe plus de 60 types)**

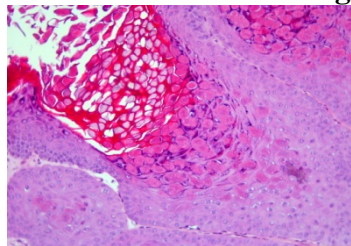
Ils sont responsables de lésions hyperplasiques épidermiques ou des muqueuses malpighiennes. Dans la verrue vulgaire (figure 3.71), il existe une hyperplasie épidermique avec hyperacanthose et hyperkératose. Les cellules du corps muqueux de Malpighi apparaissent volumineuses, à cytoplasmes vacuolaires, avec des noyaux foncés, pycnotiques.

Le *molluscum contagiosum* est une lésion épidermique cratériforme avec hyperplasie du corps muqueux de Malpighi au centre de laquelle les cellules en voie de nécrose ont un cytoplasme abondant, fortement éosinophile avec disparition progressive des noyaux (figure 3.72).

**Figure 3.71. Verrue vulgaire**

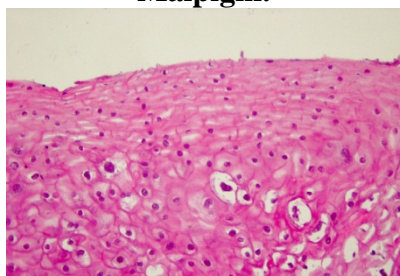


**Figure 3.72. Molluscum contagiosum**

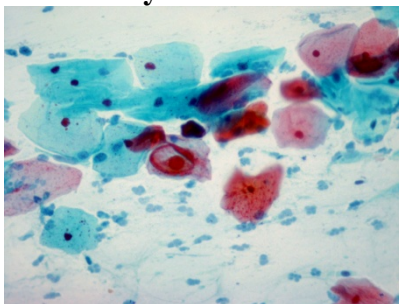


Le *condylome*, observé surtout au niveau de la muqueuse de l'exocol et la muqueuse ano-rectale, est caractérisé par la présence, dans la partie superficielle de l'épithélium, de cellules à noyaux hyperchromatiques, parfois doubles, entourés d'un halo clair, les koïlocytes (figure 3.73), qui par leur présence, dans les frottis du col utérin (figure 3.74), participent au diagnostic lésionnel.

**Figure 3.73. Condylome de l'exocol : koïlocytes dans la partie moyenne du corps muqueux de Malpighi.**



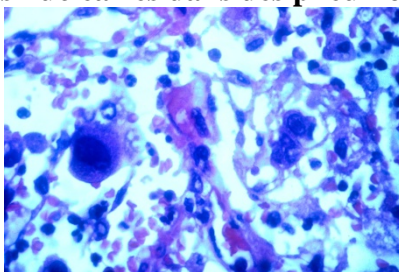
**Figure 3.74. Koilocytes dans un frottis cervical**



### **6. 7. 2 - Virus mucotropes**

Les virus de la grippe (influenza), de la rougeole et l'adénovirus (figure 3.75) infectent essentiellement les muqueuses respiratoires. Le virus de la rougeole détermine l'apparition de volumineuses cellules plurinucléées (figure 3.63).

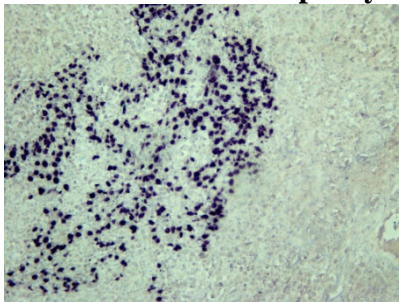
**Figure 3.75. Pneumonie à adénovirus chez un nourrisson de 10 mois (matériel autopsique) : Inclusions virales nucléaires dans des pneumocytes desquamés**



### **6. 7. 3 - Virus adénotropes : virus de la rubéole et virus d'Epstein-Barr**

Le virus d'Epstein-Barr (EBV), responsable de la mononucléose infectieuse, est associé à certaines proliférations tumorales : lymphome B, lymphome Hodgkinien et carcinomes du nasopharynx (figure 3.76).

**Figure 3.76. Accumulation de l'Epstein-Barr virus dans les noyaux des cellules tumorales d'un carcinome du nasopharynx :**



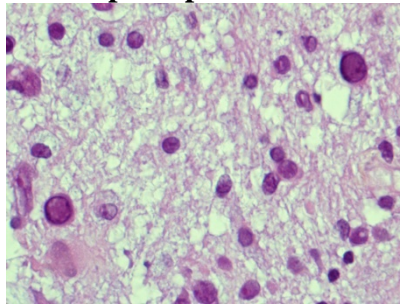
*mise en évidence par hybridation in situ.*

### **6. 7. 4 - Virus neurotropes**

#### **Leucoencéphalopathie multifocale progressive**

Elle est due à un papovavirus (virus JC). L'infection se développe chez des patients ayant le plus souvent un déficit immunitaire. Les lésions prédominent dans la substance blanche hémisphérique sous-corticale réalisant des foyers de démyélinisation au sein desquels se trouvent de volumineux astrocytes et des oligodendrocytes à noyaux volumineux contenant des inclusions virales en verre dépoli (figure 3.77), et des macrophages.

**Figure 3.77. Leucoencéphalopathie multifocale progressive :**



*inclusions virales en verre dépoli (JC virus) dans les noyaux de deux oligodendrocytes.*

### **Poliomyélite antérieure aiguë**

Elle est due à un entérovirus qui infecte les neurones des cornes antérieures de la moelle et des noyaux des nerfs crâniens. Les déficits neurologiques séquellaires correspondent aux lésions de dégénérescence puis de nécrose neuronale.

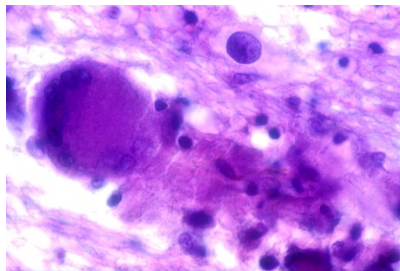
### **6. 7. 5 - Rétrovirus**

Deux variétés de rétrovirus pathogènes sont identifiées chez l'homme :

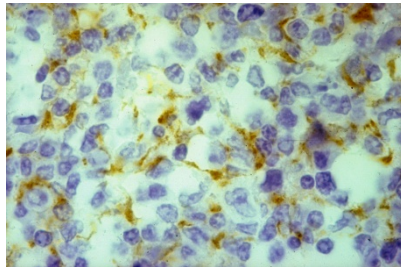
- *Human T-cell leukemia virus (HTLV1)* qui est un oncovirus impliqué dans les leucémies et lymphomes T et dans des myélopathies et neuropathies périphériques ;
- *VIH* qui est un lentivirus responsable du syndrome d'immunodéficience acquise. Les lésions directement induites par le VIH sont observées dans les organes lymphoïdes et le système nerveux central. Les adénopathies persistantes sont caractérisées par :
  - une hyperplasie des centres germinatifs ;
  - une hyperplasie immunoblastique et des phagocytes mononucléés avec possible réaction épithélioïde ;
  - une plasmocytose monoclonale et une hypervascularisation auxquelles fait suite, à un stade plus avancé de la maladie, une atrophie lymphoïde.

Les lésions encéphaliques sont caractérisées par la présence de volumineux macrophages, des cellules géantes multinucléées (figure 3.78) et une réaction microgliale. L'immunomarquage avec des anticorps dirigés contre les protéines de la nucléo-capside (p24) (figure 3.79) ou dans l'enveloppe (gp41) et les techniques d'hybridation moléculaire permettent d'objectiver la présence de virus.

**Figure 3.78. Cellules géantes dans une lésion encéphalique induite par le virus de l'immunodéficience humaine.**



**Figure 3.79. Protéine p24 de la nucléocapside du virus de l'immunodéficience humaine mise en évidence par technique immunohistochimique dans les cellules folliculaires dendritiques d'un ganglion.**



## **Virus hépatotropes**

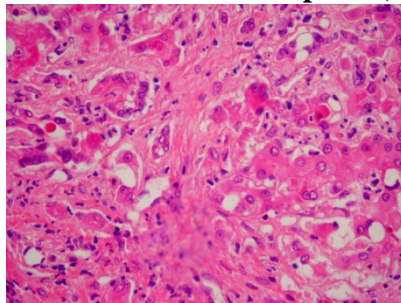
Essentiellement quatre types de virus sont responsables d'hépatite. Les virus A et C sont des virus dont le génome est constitué d'ARN. Ils sont responsables d'hépatites aiguës, sans passage à la chronicité pour le virus A, avec passage à la chronicité fréquent pour le virus C. Le virus B est un virus ADN, pourvu d'une nucléocapside (support des motifs antigéniques HBc et HBe), entourée d'une enveloppe portant le motif Hbs. Quant au virus D, c'est un virus ARN, défectif, qui a besoin de la présence du virus B pour se propager.

Les hépatites virales sont caractérisées par l'association de lésions hépatocytaires et d'une réaction inflammatoire. Au cours des hépatites virales aiguës, les altérations des hépatocytes sont des lésions dégénératives (vacuolaires et granulaires) et nécrotiques. La dégénérescence ballonnante initiée par un trouble de la perméabilité membranaire se traduit par des cellules volumineuses à cytoplasme pâle et à noyau pycnotique. La nécrose acidophile est caractérisée par des cellules de petite taille à cytoplasme fortement éosinophile dont le noyau disparaît (corps de Councilman) (figure 3.80). Dans l'hépatite B, certains hépatocytes infectés ont un cytoplasme homogénéisé en verre dépoli (figure 3.81). Ces altérations suscitent une réaction inflammatoire cellulaire associant des polynucléaires et surtout des cellules mononucléées.

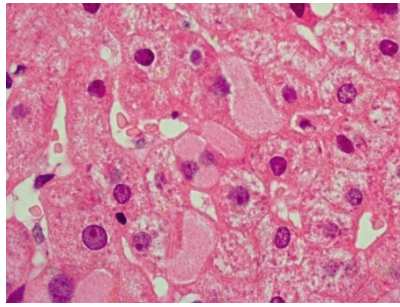
Dans les hépatites virales chroniques, il existe un infiltrat cellulaire inflammatoire mononucléé des espaces portes, grignotant la lame bordante hépatocyttaire. L'atteinte lobulaire est plus ou moins intense. Une fibrose à point de départ au niveau des espaces portes peut être constatée (figure 3.82).

L'analyse qualitative et quantitative de ces lésions élémentaires permet d'établir un score qui guide le clinicien pour la prise en charge thérapeutique.

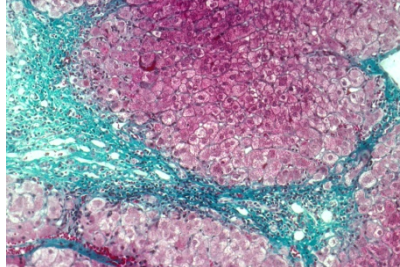
**Figure 3.80. Hépatite virale : nécrose acidophile (corps de Councilman)**



**Figure 3.81. Hépatite virale B : hépatocytes en verre dépoli**



**Figure 3.82. Hépatite chronique liée au virus B : fibrose porto-porte et porto-sushépatique**



## **7 – INFLAMMATIONS D'ORIGINE PARASITAIRE ET MYCOTIQUE**

### **7. 1 - Inflammations d'origine parasitaire et mycotique**

Une infection parasitaire peut être diagnostiquée en anatomie pathologique, mais le diagnostic précis nécessite le plus souvent une confrontation avec les résultats obtenus dans le laboratoire de parasitologie (examen direct, sérologie, etc.). Certaines de ces infections parasitaires sont le plus souvent observées en zone tropicale et sont rarement notées en Europe. Toutefois, l'augmentation constante des voyages rend la possibilité de plus en plus fréquente de diagnostiquer de telles parasitoses en France.

Certaines de ces infections parasitaires sont surtout observées chez les patients immunodéprimés (patients traités par immunosuppresseurs, patients VIH positifs, etc.).

La réaction inflammatoire visible dans les tissus au contact du parasite peut permettre d'orienter le diagnostic (ex : la présence des polynucléaires éosinophiles et de cristaux de Charcot-Leyden orientent vers une helminthiase).

 En savoir plus : « [Classification simplifiée des parasites](#) ».

#### **Moyens diagnostiques en anatomie pathologique**

- *Étude analytique* : la grande majorité des parasites sont visibles sur l'hématoxyline-éosine-safran. Sur l'HES, les parasites, les larves et les œufs ont une taille souvent caractéristique qui oriente vers leur identification intratissulaire.
- *Colorations histochimiques* : certaines colorations histochimiques permettent soit de confirmer certaines parasitoses, soit de mettre en évidence certains parasites non ou mal visibles sur l'HES :
  - la coloration de Giemsa (cryptosporidies, plasmodium, Leishmanies) ;
  - la coloration de Warthin-Starry ;
  - la coloration de Gram modifié de type Brown-Brenn (microsporidies) ;
  - la coloration par le PAS (Isospora, Toxoplasma).
- *Étude immunohistochimique* : il existe des anticorps spécifiques : anticorps anti-*Toxoplasma gondii*, anti-*Leishmania*, etc.

- *Examen ultrastructural* : utile uniquement pour les petits parasites comme les microsporidies.

Dans tous les cas, une confrontation anatomoclinique et un examen parasitologique (examen direct et sérologie) sont indispensables pour le diagnostic.

### Réaction inflammatoire au contact du parasite

Elle est très variable en fonction du parasite, et de l'état d'immunocompétence de l'hôte. Ci-après, quelques exemples :

- *réaction inflammatoire à polynucléaires éosinophiles* : les helminthiases déclenchent souvent une réaction inflammatoire riche en polynucléaires éosinophiles avec parfois la présence de cristaux acidophiles, réfringents, plus ou moins losangiques ou cristaux de Charcot-Leyden ;
- *réaction inflammatoire à polynucléaires neutrophiles* : les protozoaires peuvent déclencher une réaction à polynucléaires neutrophiles, nécrotique. Ainsi, au cours de la toxoplasmose se développant chez un patient immunodéprimé, un abcès peut se former au niveau notamment du système nerveux central. Cette réaction inflammatoire se produit au contact des formes parasitaires libres, non enkystées (toxoplasmose évolutive) ;
- *absence de réaction inflammatoire* : à l'inverse il se produit peu ou pas de réaction inflammatoire au contact des kystes toxoplasmiques qui sont bien tolérés et que l'on peut observer isolés au niveau du parenchyme cérébral, musculaire ou cardiaque ;
- certains protozoaires ne sont le plus souvent visibles que dans le cytoplasme des macrophages qui s'agencent en nappes (leishmanies). D'autres protozoaires ne sont observés que dans les globules rouges (plasmodium) ;
- *fibrose extensive* : certains parasites peuvent entraîner une réaction inflammatoire chronique, par exemple la fibrose extensive et les calcifications notées lors de la *bilharziose*.

## 7. 2 - Inflammation d'origine mycotique

Avec l'ère du SIDA ou des traitements immunosuppresseurs (post-transplantation d'organe, chimiothérapie), les infections mycotiques sont devenues très fréquentes. Certaines de ces infections auparavant très rares et surtout observées en zone tropicale, sont devenues beaucoup plus courantes en France (cryptococcose, pneumocystose, histoplasme, etc.).

Certains diagnostics sont particulièrement urgents car ces mycoses peuvent mettre en jeu le pronostic vital et imposent une thérapeutique immédiate, par exemple les aspergilloses invasives chez les patients hospitalisés en réanimation et les mucormycoses développées chez les patients diabétiques.

Le diagnostic histopathologique des mycoses doit toujours être corrélé au diagnostic mycologique (examen direct, culture, sérologie).



En savoir plus : « [Classifications simplifiées des mycoses](#) ».

### Moyens diagnostiques en anatomie pathologique

- Les prélèvements adressés au laboratoire d'anatomie pathologique à partir desquels peut se faire un diagnostic de mycose sont très variés : biopsies, pièces opératoires, prélèvements autopsiques, appositions cytologiques, frottis, cytologie à partir d'une cytoponction.
- Certains champignons sont bien visibles sur l'HES, mais les colorations histochimiques (en particulier la méthode argentique de Gomori-Grocott et le PAS) sont particulièrement utiles pour souligner ou bien mettre en évidence les champignons microscopiques, notamment lorsqu'ils se développent au sein de foyers nécrotiques. D'autres colorations histochimiques permettent plus spécifiquement d'identifier certains champignons : les colorations par le

bleu Alcian et par le mucicarmin permettent de bien visualiser la capsule des cryptococcoques.

L'étude morphologique permet de différencier la plupart des champignons : présence de levures (taille de la levure, présence de bourgeonnement unique, multiple, aspect du collet étroit ou large, pigmentation) et/ou de filaments (calibre, régularité, ramification, septa, couleur).

L'immunohistochimie peut être utile : anticorps anti-*Pneumocystis carinii*, anticorps anti-cryptococque, anticorps anti-mucorales, anti-aspergillus, etc.

L'étude ultrastructurale est très rarement utile pour le diagnostic (*Penicillium marneffei*).

### **Réaction inflammatoire au contact du champignon**

Elle est variable en fonction du champignon, et de l'état d'immunocompétence de l'hôte.

- Réaction inflammatoire aiguë purulente : certains champignons déclenchent une réaction inflammatoire riche en polynucléaires neutrophiles (comme les candida par exemple).
- Réaction inflammatoire nécrotique : certains champignons filamenteux ont un tropisme vasculaire très marqué provoquant ainsi une effraction des vaisseaux, des embolies mycotiques et des thromboses avec pour conséquences des foyers d'infarctus et d'infarcissement. Il s'agit, par exemple, des mucorales et des aspergillus.
- Réaction inflammatoire granulomateuse : certains champignons peuvent entraîner une réaction à immunité cellulaire riche en lymphocyte et en macrophages avec la présence de cellules géantes multinucléées, par exemple l'histoplasmosse.
- Certaines mycoses sont particulièrement graves en cas d'immunosuppression (patient neutropénique en particulier) car elles prennent alors un caractère disséminé avec de multiples localisations (poumon, cœur, foie, cerveau, etc.). Dans certaines circonstances, la réaction inflammatoire cellulaire peut être minime et il existe alors essentiellement des foyers nécrotiques.

### **Conclusion**

La confrontation anatomoclinique est souvent indispensable pour permettre le diagnostic précis d'un certain nombre de mycoses (notion d'immunosuppression, de voyages, etc.). Les colorations histochemiques sont souvent primordiales pour mettre en évidence et identifier les champignons microscopiques. Seule, l'étude mycologique permet l'identification précise grâce à l'examen direct, les cultures et l'examen sérologique.

## **8 – PATHOLOGIES AUTO IMMUNES**

Certaines maladies sont dites auto-immunes car elles 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. Leur pathogénie est complexe et souvent incomplètement élucidée. On inclut aussi dans ce groupe de maladie des affections pour lesquelles l'antigène initialement responsable de la réponse immune est exogène, mais présente des déterminants communs à des constituants du soi. Enfin, il est souvent d'usage d'y inclure certaines maladies comportant une réaction inflammatoire hyper-immune qui entraîne des lésions tissulaires destructrices.



Les maladies auto-immunes sont habituellement classées en 2 groupes : les maladies auto-immunes spécifiques d'organe et les maladies auto-immunes systémiques (tableau 3.1).

Tableau 3.1  
Tableau nosologique des maladies auto-immunes

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

Dans ce dernier cas, le terme systémique doit être compris comme relatif à des cibles tissulaires qui ne se cantonnent pas à un seul organe anatomique.

## 8. 1 - Place de l'anatomie pathologique

L'anatomopathologiste peut observer des signes histologiques de maladies auto-immunes soit fortuitement lors de l'examen de pièces de résection chirurgicale (ex : découverte d'une périartérite noueuse sur une pièce de cholécystectomie), soit par l'examen de biopsies ou exérèses dirigées voulues par le clinicien. Dans ce dernier cas, l'anatomopathologiste concourt au diagnostic positif, à l'évaluation pronostique et au suivi de la maladie (ex : biopsie d'artère temporale à la recherche d'une maladie de Horton).

## 8. 2 - Aspect des lésions

Il n'y a pas de tableau histopathologique univoque des maladies auto-immunes.

Certaines maladies auto-immunes ne comportent pas en pratique de lésions tissulaires accessibles à l'examen histopathologique (ex : cytopénies auto-immunes).

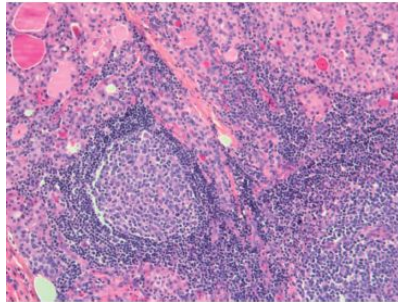
Les lésions sont variées et résultent souvent d'une cytotoxicité à médiation cellulaire et/ou de dépôts de complexes immuns dans les parois vasculaires ou à leur contact. Le tableau lésionnel est souvent celui d'une inflammation chronique et associe ainsi une infiltration leucocytaire, des destructions tissulaires, des tentatives de réparation, avec un degré variable de fibrose.

Dans certains cas, c'est le tableau inflammatoire qui domine (vascularites primitives), ou l'atrophie tissulaire (atrophie villositaire du duodénum au cours de la maladie cœliaque, atrophie fundique de l'estomac au cours de l'anémie de Biermer).

Dans d'autres cas, les deux aspects sont présents (thyroïdite d'Hashimoto [figure 3.83]). La fibrose peut dominer, selon le degré évolutif (sclérodémie). Enfin il existe parfois une hypertrophie du tissu. C'est le cas de la maladie de Basedow, les auto-anticorps activant le récepteur de la TSH des

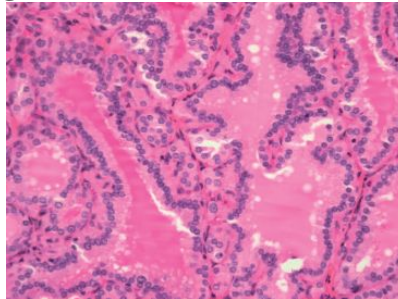
cellules vésiculaires thyroïdiennes et stimulant l'hypertrophie et l'hyperplasie de ces cellules (figure 3.84).

**Figure 3.83. Thyroïdite chronique d'Hashimoto**



*Le tissu thyroïdien est en partie détruit par une inflammation lymphocytaire dense avec des centres germinatifs*

**Figure 3.84. Maladie de Basedow.**



*Hyperplasie du revêtement épithélial des vésicules thyroïdiennes*



En savoir plus : « [Lésions observées dans certaines maladies auto-immunes fréquentes](#) ».

## **9 – PATHOLOGIES DES GREFFES ET TRANSPLANTATION DE CELLULES, TISSUS ET ORGANES**

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. En pratique clinique, on doit recourir à l'immunosuppression non spécifique au moyen de divers médicaments et anticorps. Ainsi, la transplantation implique des manipulations qui provoquent une inactivation plus ou moins profonde de la réponse immunitaire. Il s'ensuit qu'au-delà du rejet et de la réaction du greffon, un risque majeur des transplantations est celui des infections et des cancers, en particulier la survenue de lymphoproliférations liées au virus d'Epstein-Barr.

### **9. 1 - Rejet de greffe hyperaigu-vasculaire**

Le rejet hyperaigu ou vasculaire d'un organe se manifeste pendant l'intervention chirurgicale, dès le déclampage.

Il se traduit par une congestion massive et brutale 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, chez le receveur de l'organe, d'anticorps dirigés contre des épitopes présents sur les cellules endothéliales de l'organe greffé.

Les anticorps circulants du receveur se déposent à la surface de ces cellules endothéliales, entraînant une fixation tissulaire vasculaire du complément, avec vasoconstriction initiale intense dans le greffon puis coagulation en masse dans son système vasculaire. Les antigènes du groupe sanguin ABO semblent être les plus fréquemment impliqués.

## **9. 2 - Rejet de greffe aigu et 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 est médié par des lymphocytes T effecteurs du receveur.

Ce processus prend plusieurs jours pour se développer et peut survenir après des mois ou des années, en fonction des fluctuations des traitements immunosuppresseurs. Une intensification du traitement immunosuppresseur permet, dans la majorité des cas, de traiter efficacement le rejet aigu.

Au niveau du rein, l'aspect histologique est celui d'un infiltrat interstitiel dense à cellules mononucléées et d'un œdème, associés à une discrète hémorragie interstitielle. Les lymphocytes T CD8+ infiltrent les structures épithéliales tubulaires, déterminant des nécroses tubulaires focales. Ces mêmes cellules T déterminent une agression focale des cellules endothéliales, appelée endothélite. Dans le greffon hépatique, on observe l'association d'un infiltrat inflammatoire portal, avec des lésions de cholangite et d'endothélite.

Il peut exister une composante humorale par le développement progressif d'anticorps du receveur dirigés contre les allo-antigènes du greffon. On y rattache la survenue d'une vascularite nécrosante avec nécrose endothéliale, ou d'une oblitération vasculaire progressive. Ces lésions sont beaucoup moins sensibles au traitement institué que les lésions cytotoxiques.

## **9. 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, 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 épaississement intimal sténosant avec fibrose pariétale et parfois une accumulation d'histiocytes spumeux. Dans les greffons pulmonaires, la complication redoutable est la bronchiolite oblitérante. Dans le foie, se développe dans 10 % des cas un syndrome d'appauvrissement en canaux biliaires (ductopénie).

## **9. 4 - Réaction du greffon contre l'hôte (GVH)**

### **Avant le 100e jour**

En l'absence d'une immunosuppression appropriée, les lymphocytes T matures du greffon peuvent réagir contre les tissus du receveur. Ce phénomène est fréquent après une greffe de moelle osseuse allogénique, car le patient receveur est très immunodéprimé. Il s'observe beaucoup plus rarement après des greffes d'organe.

La réaction du greffon contre l'hôte (GVH = graft versus host) aiguë survient dans les trois premiers mois après la greffe. Les tissus de l'hôte principalement pris pour cible sont la peau, les intestins et le foie.

L'atteinte cutanée se manifeste par un rash maculopapuleux, puis en cas d'aggravation par une

érythrodermie généralisée et enfin des bulles de desquamation. Histologiquement, des cellules T alloréactives attaquent avec prédilection les assises épithéliales basales de l'épiderme, entraînant des apoptoses des cellules malpighiennes basales, voire dans les formes les plus graves de l'ensemble de l'épiderme.

L'atteinte intestinale entraîne une diarrhée. Les lésions sont identiques dans le grêle et le côlon : nombreuses apoptoses dans la partie basale des glandes muqueuses puis destruction étendue des glandes remplacées par un tissu de granulation peu dense contenant des macrophages et des lymphocytes.

L'atteinte hépatique se caractérise par une agression des cellules épithéliales biliaires des canaux intra-hépatiques de petit calibre et se traduit par une cholestase.

Notons que les lymphocytes T du greffon peuvent également avoir un effet bénéfique anti-tumoral, il s'agit notamment de l'effet GVL (graft versus leukemia), qui diminue le risque de récurrence de la leucémie.

### **Après le 100e jour**

La réaction du greffon contre l'hôte chronique se manifeste par des lésions cutanées diffuses d'aspect sclérodermiforme, avec fibrose et destruction des annexes. L'atteinte hépatique est très fréquente au niveau des canaux biliaires et se manifeste par un ictère cholestatique.