



**HAL**  
open science

## L'inflammation chronique granulomateuse

Michel Pépin

► **To cite this version:**

Michel Pépin. L'inflammation chronique granulomateuse. *Veterinary Research*, 1993, 24 (4), pp.369-374. hal-00902149

**HAL Id: hal-00902149**

**<https://hal.science/hal-00902149>**

Submitted on 11 May 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

récepteur de l'IL-1 (IL-1ra) ou les formes solubles des récepteurs du TNF ont la capacité d'inhiber respectivement les activités de l'IL-1 et du TNF.

La production de cytokines en cascade, des phénomènes d'inhibition ou de rétro-inhibition et des activités en synergie sont autant de paramètres qui illustrent la notion du «réseau des cytokines» et qui caractérisent la participation de ces médiateurs au cours des mécanismes inflammatoires.

## Référence

Cavaillon JM (1993) La participation des cytokines au cours des mécanismes inflammatoires. *Pathol Biol* 41 (sous presse)

**L'inflammation chronique granulomateuse.** M Pépin (*Institut national de la recherche agronomique, Laboratoire de pathologie infectieuse et immunologie, Centre INRA de Tours, 37380 Nouzilly, France*)

L'inflammation chronique, en particulier le granulome, a été analysée récemment sous l'angle des systèmes cellulaires et des médiateurs impliqués. Les mécanismes conduisant aux modifications histologiques décrites depuis longtemps se sont ainsi progressivement précisés, ouvrant des perspectives nouvelles pour la prévention, la modulation et la guérison de ces réactions.

*L'inflammation chronique est une réponse ubiquiste de l'organisme face à un agent persistant*

Le passage à la chronicité représente l'une des évolutions de la réaction inflammatoire. Deux situations peuvent être décrites : dans certains cas, la chronicité peut faire suite à une réaction inflammatoire aiguë (on parle alors d'inflammation aiguë persistante); cependant, dans la plupart des cas, la phase aiguë de l'inflammation peut passer cliniquement inaperçue, et l'on se retrouve d'emblée devant un tableau chronique (Movat, 1985). Sur le plan morphologique, la réaction inflammatoire chronique est avant tout proliférative et conduit à la formation de lésions focalisées ou granulomes, qui peuvent prendre des formes variables selon l'agent inducteur, la réponse immunitaire de l'hôte et la localisation tissulaire.

Ces lésions sont caractérisées par la présence simultanée de nombreux types cellulaires : polynucléaires, lymphocytes, fibroblastes, macrophages, éosinophiles, cellules dendritiques, etc (Movat, 1985; Poulter et Janosy, 1985). Il apparaît cependant que le macrophage représente la principale cellule de l'inflammation chronique. Selon la nature de l'agent inducteur, la composition cellulaire de la lésion peut varier, ce qui a conduit à distinguer deux grands types de granulomes : 1) le granulome non immunologique, composé essentiellement de macrophages et surtout induit par des substances inertes telles que la silice, des billes de latex, etc; 2) le granulome immunologique composé de macrophages et de lymphocytes : c'est la lésion caractéristique induite par de nombreux agents pathogènes intracellulaires, qu'ils soient d'origine fongique (*Histoplasma capsulatum*), parasitaire (*Schistosoma mansoni*, *Leishmania* sp...) ou bactérienne. La plupart des bactéries capables de parasitisme intracellulaire facultatif induisent la formation de granulomes, dont l'archétype pourrait être le «tubercule» induit par les mycobactéries (Turk, 1992).

*Origine et devenir des cellules du granulome*

*Le macrophage est la cellule-clé de l'inflammation chronique*

Les macrophages présents dans les sites inflammatoires chroniques dérivent pour la plupart des monocytes du sang, mais peuvent aussi résulter d'une prolifération locale des macrophages résidents. En fonction de la vitesse du renouvellement des macrophages présents dans la lésion, deux types de granulomes ont été décrits : d'une part, le granulome à faible renouvellement cellulaire, qui correspond le plus souvent aux granulomes non immunologiques, et, d'autre part, le granulome à fort renouvellement cellulaire correspondant aux granulomes immunologiques (Spector, 1982). Dans ce dernier cas, le recrutement intense des macrophages du granulome à partir des monocytes du sang, et donc à partir des cellules souches de la moelle osseuse, souligne l'importance : 1) des facteurs impliqués dans le recrutement des monocytes/macrophages (en particulier les cytokines du groupe *colony-stimulating factors* [CFS] dont le granulocyte/macrophage-CSF [GM-CSF]) (Metcalf, 1991); et 2) des relations monocytes-cellules endothéliales permettant la

migration des cellules du sang vers le foyer inflammatoire chronique (Hogg, 1993).

Sur le site inflammatoire, les macrophages sont activés et voient leurs propriétés bactéricide, tumoricide et cytotoxique considérablement augmentées; le granulome constitue ainsi un site privilégié pour étudier ce phénomène d'activation du macrophage (Adams et Hamilton, 1989). Les macrophages peuvent également subir une différenciation et/ou une maturation conduisant à l'émergence de deux types cellulaires caractéristiques de l'inflammation chronique :

- les cellules épithélioïdes dont le rôle semble plus sécrétoire que phagocytaire (Turk, 1989);
- les cellules géantes formées par la fusion de macrophages qui ont été décrites essentiellement dans les lésions induites par les mycobactéries (cellule de Langhans) (Van der Rhee *et al*, 1979). Le rôle de ces cellules géantes reste obscur.

Au travers de l'exemple de l'infection à *Corynebacterium pseudotuberculosis*, agent causal de la lymphadénite caséuse des ovins et caprins, caractérisée par la présence de granulomes localisés aux ganglions lymphatiques et aux poumons, il a été mis en évidence une hétérogénéité dans les macrophages composant le granulome à *C pseudotuberculosis*, grâce à des anticorps monoclonaux reconnaissant les cellules du système phagocytaire mononucléé du mouton (Pépin *et al*, 1992). Cette hétérogénéité dans la composition cellulaire du granulome illustre la variabilité des réponses de l'hôte à l'infection.

*Le macrophage donne le ton,  
mais le lymphocyte est le chef d'orchestre*  
(Solbach *et al*, 1991)

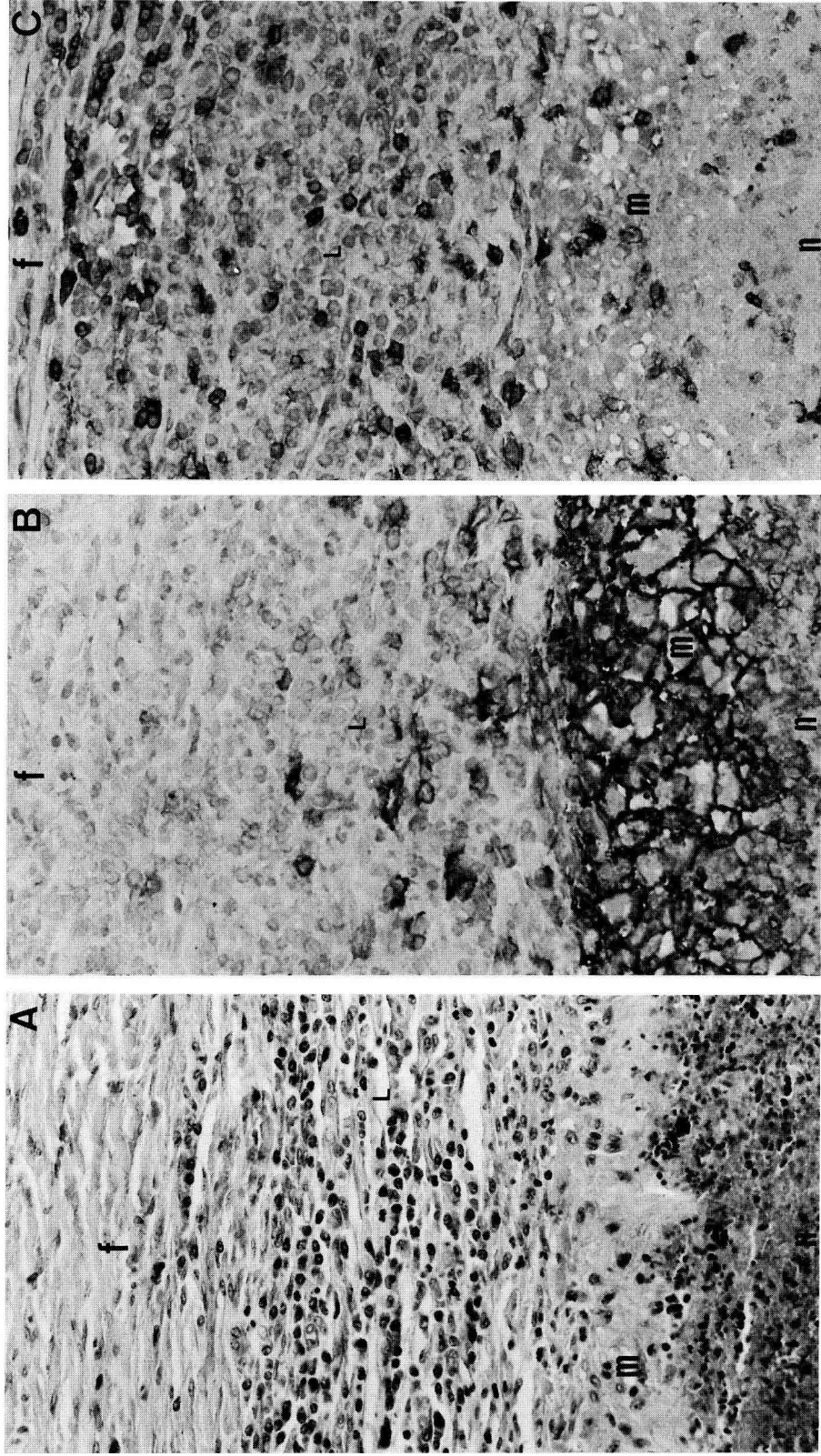
Dans les granulomes immunologiques, les lymphocytes sont très abondants et recirculent, à la différence des macrophages qui restent et meurent sur place; dans le cas du granulome à *C pseudotuberculosis*, les lymphocytes sont surtout distribués dans une région située en arrière des macrophages et devant la coque fibreuse (fig 1).

Parmi les lymphocytes présents dans le granulome, différentes sous-populations peuvent être différemment représentées selon l'hôte; ces variations peuvent être illustrées par l'exemple caractéristique de la lèpre (dont l'agent causal

est *Mycobacterium leprae*) où il a été mis en évidence un spectre lésionnel corrélé à un état immunitaire de l'hôte (Modlin *et al*, 1988; Bloom *et al*, 1992) :

- dans le cas de la lèpre tuberculoïde, la présence des granulomes va de pair avec une immunité cellulaire prédominante et une faible multiplication du bacille; ces granulomes sont surtout composés de lymphocytes T CD4+, c'est-à-dire de type auxiliaire;
- en revanche, l'autre pôle de la lèpre dit lépromateux correspond à un état d'anergie de l'hôte associé avec une multiplication et une dissémination bactérienne importantes; les lésions sont alors surtout composées de lymphocytes T cytotoxiques CD8+. Chez le même individu, il peut y avoir variation de la position dans le spectre, en particulier au cours du traitement antibiotique. Des anticorps anti-*M leprae* sont décelables chez tous les individus des deux pôles, avec des taux élevés pour le pôle lépromateux, suggérant un rôle très faible des anticorps dans la protection.

Sur le plan quantitatif, des expériences réalisées, en particulier chez le mouton, ont permis de montrer que la mise en place d'une réaction inflammatoire chronique conduisait à une augmentation importante du nombre de lymphocytes quittant la lésion; à ce phénomène se superpose une activation des lymphocytes, mise en évidence par l'apparition de lymphoblastes (Smith *et al*, 1970) (par exemple, jusqu'à 40% des lymphocytes quittant un ganglion porteur d'un granulome à *C pseudotuberculosis*) et par l'augmentation de l'expression des antigènes de classe II sur ces lymphocytes. Les expériences de Issekutz *et al* (1980, 1981), utilisant un modèle de granulome cutané développé chez le mouton et mettant en œuvre la technique de cathétérisme des voies lymphatiques, ont montré que les lymphocytes quittant la lésion possédaient la capacité de recirculer préférentiellement au niveau du granulome. En outre, des études plus récentes ont également montré des différences de migration entre les lymphocytes T non stimulés et les lymphocytes T mémoire (Mackay *et al*, 1990 et 1992). L'ensemble de ces observations souligne une nouvelle fois l'importance des molécules d'adhésion, conduisant aux interactions lymphocytes/cellules endothéliales (Shimizu *et al*, 1992; Picker *et al*, 1991; Dawson *et al*, 1992), et dont l'expression, l'avidité, la stabilité sont régulées par des cytokines produites par les cellules im-



**Fig 1.** Coupe d'un granulome obtenu après infection expérimentale par *Corynebacterium pseudotuberculosis* chez un agneau mâle. Les lésions présentées sont localisées dans un ganglion (x 180). **A** : coloration au May-Grunwald-Giemsa; cette section permet de voir les différentes couches cellulaires distribuées autour de la nécrose centrale; **B et C** : coupes à congélation sériées; **B** : coloration par immunohistochimie (technique APAAP) avec l'anticorps monoclonal OM1 reconnaissant les macrophages de la lésion (Pépin *et al*, 1992); **C** : coloration par immunohistochimie avec l'anticorps monoclonal SBU-T1 (Mackay *et al*, 1985), marquant l'ensemble des lymphocytes T présents dans la lésion.

munes du site inflammatoire (Issekutz, 1990; Fleming, 1991).

*Les macrophages et les lymphocytes du granulome sécrètent une grande variété de cytokines*

Pratiquement toutes les cytokines mises en évidence à ce jour ont pu être retrouvées dans le granulome. Parmi les cytokines produites essentiellement par le macrophage, l'interleukine-1 (IL-1) et le *tumor necrosis factor* (TNF- $\alpha$ ) semblent jouer un rôle complémentaire dans la formation et le maintien du granulome. L'IL-1 serait plutôt impliquée dans la phase d'élaboration de la lésion et le TNF- $\alpha$  surtout associé à la persistance de la lésion (Chensue *et al*, 1989). Parmi les cytokines dérivées du lymphocyte T, il faut mentionner l'interleukine-2 (IL-2), l'interféron- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )... Pour illustrer cet aspect, l'exemple de la lèpre est encore très démonstratif, puisque Yamamura *et al* (1991) ont montré, chez différents lépreux, un profil de cytokines différent en fonction de la forme de la lèpre : alors que les ARNm pour l'IL-2, l'IFN- $\gamma$ , la lymphotoxine, l'IL-6, l'IL-1, le GM-CSF, le TNF- $\alpha$ , et le *transforming growth factor*- $\beta$  sont plus abondants dans la forme tuberculoïde, l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-10 sont retrouvées en plus grandes quantités dans la forme lépromateuse. Ces résultats récents montrent qu'au spectre immunologique déjà décrit se superpose un profil de cytokines différent, mettant en évidence l'importance de ces médiateurs dans la régulation des réponses immunitaires complexes intervenant au niveau du granulome.

D'autres modèles de granulomes ont aussi permis de montrer le rôle de certaines cytokines (IL-4, IFN- $\gamma$ , TGF- $\beta$ , IL-10) dans la modulation des mécanismes immunitaires intralésionnels (Chensue *et al*, 1992; Henderson *et al*, 1992), ou *in vitro* sur l'activité cytotoxique du macrophage (Oswald *et al*, 1992).

Elias *et al* (1990) ont proposé un modèle de réseau de cytokines dans des lésions inflammatoires chroniques du poumon, qui illustre la dualité du granulome : persistance de l'inflammation au centre (avec un gradient croissant de cytokines pro-inflammatoires depuis la périphérie jusqu'au centre de la lésion), et processus de cicatrisation à la périphérie de la lésion (avec un gradient inverse de cytokines impliquées dans la prolifération des fibroblastes et la production de collagène).

*Le granulome joue un double rôle : nécessaire pour limiter la dissémination bactérienne, il entraîne des dommages tissulaires et contribue à la persistance de l'agent pathogène*

La dualité du granulome a depuis longtemps été soulignée (Williams et Williams, 1983). Récemment, une étude utilisant le modèle murin d'infection par le bacille de Calmette-Guérin (BCG) a montré que l'injection d'anticorps anti-TNF $\alpha$  chez des souris infectées avec le BCG conduisait à la disparition des granulomes, avec conjointement une dissémination bactérienne importante (Kindler *et al*, 1989). Cette étude souligne le rôle du TNF $\alpha$  dans le maintien du granulome, et dans la restriction de la dissémination bactérienne. Le confinement de l'agent pathogène et des cellules de l'immunité dans le microenvironnement du granulome conduit à la mise en place d'une immunité solide contre une réinfection (Hahn et Kaufman, 1981; Guilloteau *et al*, 1991). Il semble que ce concept de la nécessité du granulome pour la protection puisse être remis en cause à la lumière de récentes études disséquant les mécanismes sous-jacents, démontrant une dissociation possible des deux phénomènes (Murray *et al*, 1992; Mielke *et al*, 1992).

À côté de ces deux aspects positifs du granulome, d'autres éléments sont néfastes pour l'hôte. Souvent, le granulome induit des dommages tissulaires, soit localisés, pouvant aller jusqu'à une perte de fonction (lésions pulmonaires de la tuberculose chez l'homme, ou de la lymphadénite caséuse chez les ovins, lésions granulomateuses du tube digestif dans l'entérite paratuberculeuse des ruminants conduisant à des diarrhées persistantes et une malabsorption...), soit généraux (cachexie, dépôt de substance amyloïde...). Enfin, le granulome contribue à la persistance de l'agent pathogène chez l'hôte infecté, conduisant à la pérennité d'un risque de contamination dans une communauté d'individus sensibles. Cette persistance prend toute son importance en médecine humaine, en santé animale et dans le domaine de l'hygiène des denrées d'origine animale pour lequel le rôle du granulome dans la persistance chez l'animal de *Listeria* ou de salmonelles mériterait d'être évalué.

*Remerciements*

Je tiens à remercier P Berthon, G Dubray, F Lantier et P Pardon pour leur aide dans la rédaction de ce texte.

## Références

- Adams DO, Hamilton TA (1989) The activated macrophage and granulomatous inflammation. In: *Cell Kinetics of the Inflammatory Reaction* (Iversen OH, ed). Berlin, Springer-Verlag, 151-167
- Bloom BR, Modlin RL, Salgame P (1992) Stigma variations: observations on suppressor T cells and leprosy. *Ann Rev Immunol* 10, 453-488
- Chensue SW, Otterness IG, Higashi GI, Forsch CS, Kunkel SL (1989) Monokine production by hypersensitivity (*Schistosoma mansoni* EGG) and foreign body (sephadex bead)- type granuloma macrophages. Evidence for sequential production of IL-1 and tumor necrosis factor. *J Immunol* 142, 1281-186
- Chensue SW, Terebuh PD, Warmington KS, Hershey SD, Evanoff HL, Kunkel SL, Higashi GI (1992) Role of IL-4 and IFN- $\gamma$  in *Schistosoma mansoni* egg-induced hypersensitivity granuloma formation. Orchestration, relative contribution and relationship to macrophage function. *J Immunol* 148, 900-906
- Dawson J, Sedgwick AD, Edwards JCW, Lees P (1992) The monoclonal antibody MEL-14 can block lymphocyte migration into a site of chronic inflammation. *Eur J Immunol* 22, 1647-1650
- Elias JA, Freundlich B, Kern JA, Rosenbloom J (1990) Cytokine networks in the regulation of inflammation and fibrosis in the lung. *Chest* 97, 1439-1445
- Fleming S (1991) Cell adhesion and focusing of inflammatory responses. *Histopathology* 19, 571-573
- Guilloteau L, Buzoni-Gatel D, Blaise F, Bernard F, Pépin M (1991) Phenotypic analysis of splenic lymphocytes and immunohistochemical study of hepatic granulomas after a murine infection with *Salmonella abortusovis*. *Immunology* 74, 630-637
- Hahn H, Kaufmann SHE (1981) The role of cell-mediated immunity in bacterial infections. *Rev Infect Dis* 3, 1221-1250
- Henderson GS, Lu X, McCurley TL, Colley DG (1992) *In vivo* molecular analysis of lymphokines involved in the murine immune response during *Schistosoma mansoni* infection. II. Quantification of IL-4 mRNA, IFN- $\gamma$  mRNA and IL-2 mRNA levels in the granulomatous livers, mesenteric lymph nodes and spleens during the course of modulation. *J Immunol* 148, 2261-2269
- Hogg N (1993) Recruitment and migration of immunocompetent cells during the inflammatory process. In: *L'inflammation : mécanismes et conséquences pathologiques*. *Vet Res* 24, 376-379
- Issekutz TB (1990) Effects of six different cytokines on lymphocyte adherence to microvascular endothelium and *in vivo* lymphocyte migration in the rat. *J Immunol* 144, 2140-2146
- Issekutz TB, Chin GW, Hay JB (1980) Lymphocyte traffic through granulomas: differences in the recovery of 111-indium labelled lymphocytes in afferent and efferent lymph. *Cell Immunol* 54, 79-86
- Issekutz TB, Chin GW, Hay JB (1981) Lymphocyte traffic through chronic inflammatory lesions: differential migration versus differential retention. *Clin Exp Immunol* 45, 604-614
- Kindler V, Sappino AP, Grau EG, Piguet PF, Vassalli P (1989) The inducing role of tumor necrosis factor in the development of bactericidal granulomas during BCG infection. *Cell* 56, 731-740
- Mackay CR, Maddox JF, Gogolin-Ewens KJ, Brandon MR (1985) Characterization of two sheep lymphocyte differentiation antigens, SBU-T1 and SBU-T6. *Immunology* 55, 729-733
- Mackay CR, Marston WL, Dudler L (1990) Naive and memory T cells show distinct pathways of lymphocyte recirculation. *J Exp Med* 171, 801-817
- Mackay CR, Marston W, Dudler L (1992) Altered patterns of T cell migration through lymph nodes and skin following antigen challenge. *Eur J Immunol* 22, 2205-2210
- Metcalf D (1991) Control of granulocytes and macrophages: molecular, cellular and clinical aspects. *Science* 254, 529-533
- Mielke MEA, Rosen H, Brocke S, Peters C, Hahn H (1992) Protective immunity and granuloma formation are mediated by two distinct tumor necrosis factor alpha- and gamma interferon-dependent T cell-phagocyte interactions in murine listeriosis: dissociation on the basis of phagocyte adhesion mechanisms. *Infect Immun* 60, 1875-1882

- Modlin RL, Melancon-Kaplan J, Young SM, Pirmez C, Kino H, Convit J, Rea TH, Bloom BR (1988) Learning from lesions: patterns of tissue inflammation in leprosy. *Proc Natl Acad Sci USA* 85, 1213-1217
- Movat HZ (1985) *The Inflammatory Reaction*. Amsterdam, Elsevier
- Murray HW, Squires KE, Miralles CD, Stoeckle MY, Granger AM, Granelli-Piperno A, Bogdan C (1982) Acquired resistance and granuloma formation in experimental visceral leishmaniasis. Differential T cell and lymphokine roles in initial versus established immunity. *J Immunol* 148, 1858-1863
- Oswald IP, Gazzinelli RT, Sher A, James SL (1992) IL-10 synergizes with IL-4 and transforming growth factor- $\beta$  to inhibit macrophage cytotoxic activity. *J Immunol* 148, 3578-3572
- Pépin M, Cannella D, Fontaine JJ, Pittet JC, Le Pape A (1992) Ovine mononuclear phagocytes *in situ*: identification by monoclonal antibodies and involvement in experimental pyogranulomas. *J Leukocyte Biol* 51, 188-198
- Picker LJ, Kishimoto TK, Smith CW, Warnock RA, Butcher EC (1991) ELAM-1 is an adhesion molecule for skin-homing T cells. *Nature* 349, 796-799
- Poulter LW, Janossy G (1985) The involvement of dendritic cells in chronic inflammatory disease. *Scand J Immunol* 21, 401-407
- Shimizu Y, Newman W, Tanaka Y, Shaw S (1992) Lymphocyte interactions with endothelial cells. *Immunol Today* 13, 106-112
- Smith JB, McInstosh GH, Morris B (1970) The migration of cells through chronically inflamed tissues. *J Pathol* 100, 21-29
- Solbach W, Moll H, Röllinghoff M (1991) Lymphocytes play the music by the macrophage calls the tune. *Immunol Today* 12, 4-6
- Spector WG (1982) Experimental granulomas. *Pathol Res Pract* 175, 110-117
- Turk JL (1989) Current status review: a comparison of secretory epithelioid cells and phagocytosing macrophages in experimental mycobacterial granulomas. *Br J Exp Pathol* 70, 589-596
- Turk JL (1992) Granuloma. In: *Encyclopedia of Immunology* (Roitt IM, Delves PJ, eds). London, Academic Press, 632-634
- Van der Rhee HJ, Van der Burgh-de Winter CPM, Daems WT (1979) The differentiation of monocytes into macrophages, epithelioid cells and multinucleated giant cells in subcutaneous granulomas. *Cell Tissue Res* 197, 355-378
- Williams GT, Williams WJ (1983) Granulomatous inflammation. A review. *J Clin Pathol* 36, 723-733
- Yamamura M, Uyemura K, Deans RJ, Weinberg K, Rea TH, Bloom BR, Modlin RL (1991) Defining protective responses to pathogens: cytokine profiles in leprosy lesions. *Science* 254, 277-279

**Recruitment and migration of immunocompetent cells during the inflammatory process.** N Hogg (*Imperial Cancer Research Fund, London WC2A 3PX, UK*)

The dynamic interaction between adhesion receptors expressed by leukocytes and endothelium controls the vital process of leukocyte entry into tissues (Osborn, 1990; Butcher, 1991; Hogg, 1992; Shimizu *et al*, 1992). The process has been divided into 4 stages which are descriptively termed 'tethering', 'triggering', 'gluing' and 'transmigration' (see fig 1). At least 3 families of adhesion molecules participate in these events. They are a) the selectins with members L-selectin, E-selectin and P-selectin; b) the integrins, with relevant receptors being LFA-1 (CD11a), CR3 (Mac1/CD11b), and VLA-4; and c) the immunoglobulin superfamily (IgSF) to which belong ICAM-1, ICAM-2 and VCAM-1.

*Tethering*

The stimulation of the endothelium which follows exposure to agents such as thrombin or histamine causes margination of leukocytes. This 'tethering' of leukocytes to endothelium is mediated via the selectin molecules which are 'hybrid' receptors composed of an N-terminal lectin binding domain, and EGF-like domain and varying numbers of domains known as 'short consensus repeats' (SCR) (Springer and Lasky, 1991). E- and P-selectin are expressed on the endothelial surface only after stimulation. P-selectin which is localised in the Weibel Palade bodies is expressed within 10 min, whereas E-selectin only reaches maximum expression after