

# MALADIES INFLAMMATOIRES :

## ASPECTS ANATOMO-PATHOLOGIQUES

LEDOYEN A (1), DELVENNE P (1)

**RÉSUMÉ** : Le but de cet article est de décrire le rôle joué par l'anatomie pathologique dans la prise en charge de maladies inflammatoires aiguës et chroniques. Les pathologies granulomateuses seront également abordées de même que certaines pathologies dysimmunitaires et des données récentes sur le rôle pronostique de la réponse inflammatoire antitumorale.

**MOTS-CLÉS** : *Inflammation - Anatomie pathologique - Auto-immunité - TILs*

### INFLAMMATORY DISEASES : ANATOMO-PATHOLOGICAL FEATURES

**SUMMARY** : The aim of this article is to describe the role of anatomic pathology in the management of acute and chronic inflammatory diseases. Granulomatous pathologies will be also addressed as well as some dysimmune pathologies and recent data on the prognostic role of the antitumoral inflammatory response.

**KEYWORDS** : *Inflammation - Anatomic pathology - Autoimmunity- TILs*

## INTRODUCTION

L'inflammation peut être définie comme une réaction tissulaire et micro-circulatoire, locale et systémique, visant à éliminer un processus pathologique exogène ou endogène dans le but de rétablir l'homéostasie tissulaire.

Les signes cardinaux de l'inflammation aiguë sont connus depuis l'Antiquité : rougeur (*rubor*), chaleur (*calor*), gonflement (*tumor*) et douleur (*dolor*) ont été décrits par Aulus Cornelius Celsus, encyclopédiste romain. Ces signes correspondent à la vasodilatation, à l'œdème et aux dommages tissulaires. À l'ère moderne, la perte de fonction (*functio laesa*) est, pour Virchow, le cinquième signe clinique de l'inflammation. Son disciple, le pathologiste Julius Cohnheim, a détaillé la diapédèse des leucocytes et son rôle dans la formation du pus. À la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, le zoologiste russe Eli Metchnikoff a démontré le rôle de la phagocytose dans la cascade inflammatoire. En 1927, Thomas Lewis a établi le rôle des médiateurs chimiques, en particulier l'histamine, dans l'initiation de la cascade inflammatoire.

## INFLAMMATIONS AIGUË ET CHRONIQUE

En réaction à une agression, la première ligne de défense fait appel au système immunitaire inné. Il s'agit d'une réponse immédiate et stéréotypée, non spécifique. Elle vise à éliminer l'agent déclencheur pour permettre la résorption

des cellules et tissus endommagés, préambule aux phénomènes de réparation tissulaire. L'inflammation aiguë se déroule en quatre phases.

- *La phase d'initiation* dépend de la libération et de l'activation de médiateurs solubles, de la vasodilatation et de la modification de la perméabilité de la microcirculation. Il s'ensuit une extravasation de fluides, de protéines et de leucocytes sur le site inflammatoire.

- *La phase d'amplification* dépend de l'importance de l'agent causal et de l'activation de médiateurs, notamment de kinines et des protéines du complément, ayant pour effet de recruter davantage de leucocytes et de phagocytes sur le site.

- *La phase de destruction* dépend de facteurs chimiotactiques et de cytokines. Il en résulte la réduction ou l'élimination de l'agent causal par lyse enzymatique et/ou phagocytose. Les débris cellulaires sont résorbés, ce qui ouvre la voie à la régénération tissulaire ou à la constitution d'une cicatrice.

- *La phase de terminaison* dépend de mécanismes anti-inflammatoires qui limitent l'influx ultérieur de fluides, de médiateurs solubles et de leucocytes.

La réponse inflammatoire aiguë vise à rétablir l'homéostasie par élimination de l'agent causal. Il peut s'agir d'un agent infectieux, d'un corps étranger, d'un traumatisme, d'agents chimiques ou physiques (radiations) ou d'un processus endogène, par exemple ischémique. Plus généralement, l'initiation de la réponse innée dépend de motifs moléculaires soit associés aux pathogènes (PAMPs pour «Pathogen-Associated Molecular Patterns»), soit endogènes, associés aux dégâts (DAMPs pour «Damage-Associated Molecular Patterns») (1). La liaison de ces molécules à leur ligand, soit membranaire, soit intracellulaire, recrute les cellules de la lignée monocytes-macrophages, active des gènes

(1) Service d'Anatomie pathologique, CHU Liège, Belgique.

pro-inflammatoires et réprime des gènes anti-inflammatoires avec, pour conséquence, la libération de facteurs chimiotactiques et vasoactifs. La réponse est l'œdème et le recrutement d'effecteurs cellulaires (plaquettes, mastocytes et polymorphonucléaires neutrophiles notamment) dont l'activation dépend d'interactions complexes entre cytokines, médiateurs chimiques, chémokines et produits de dégradation de micro-organismes et de cellules mortes. La destruction de l'agent causal est induite, notamment, par la production de radicaux libres ou par leur opsonisation et leur internalisation au sein de vésicules phagocytiques.

Le processus pro-inflammatoire doit nécessairement être régulé par des voies de rétrocontrôle anti-inflammatoire. En l'absence de celles-ci, l'inflammation entraînerait une destruction tissulaire déraisonnable, menant potentiellement à une perte de fonction de l'organe. À l'inverse, une quelconque défaillance dans les mécanismes initiateurs, amplificateurs ou effecteurs de la phase inflammatoire aiguë peut se solder par une incapacité totale ou partielle à maîtriser le phénomène déclencheur avec, pour résultante, la perte de l'organe ou de l'ensemble de l'organisme. La balance pro/anti-inflammatoire implique des mécanismes variés et complexes, aussi bien locaux que généraux : apoptose, médiateurs chimiques tels que dérivés d'acides gras, cytokines, balance entre macrophages pro-inflammatoires, activés de façon classique (de type M1) ou anti-inflammatoires, activés alternativement (M2) (2). Les récepteurs peuvent être désensibilisés ou «down-régulés» suite à une exposition à une forte concentration de ligand. La phase de terminaison fait également appel à des phénomènes physiopathologiques (demi-vie courte des neutrophiles et médiateurs chimiques, résorption liquidienne induite par modifications des pressions hydrostatique et oncotique) (3).

La phase aiguë de l'inflammation peut avoir pour issue la disparition du phénomène initiateur avec restitution complète de l'architecture tissulaire. Elle peut aboutir à la constitution d'un tissu de granulation ou d'un abcès, secondairement résolutif ou menant à la formation d'une cicatrice. Le processus initiateur peut, s'il persiste, entraîner une inflammation chronique caractérisée par l'infiltration du tissu par des macrophages, dont le rôle est central dans la perpétuation de l'inflammation par le recrutement de lymphocytes et de plasmocytes, mais aussi par la sécrétion de sérine- et métalloprotéases, ayant pour conséquence le remodelage de la matrice extra-cellulaire et l'activation de fibroblastes. Il est utile de noter que l'inflamma-

tion chronique peut faire suite à la phase aiguë, mais aussi être initiée *de novo*. Dans certains cas, elle est la conséquence de mécanismes immunitaires maladaptatifs (4).

Il faut rappeler que seuls les organismes vertébrés possèdent un mécanisme permettant de développer une mémoire immunitaire capable de répondre de façon spécifique à la réexposition à un antigène. Brièvement, l'immunité adaptative implique, d'une part, les organes lymphoïdes centraux (moelle osseuse et thymus chez l'adulte, foie chez l'embryon), où se déroule la prolifération et la sélection des cellules lymphoïdes, et, d'autre part, les organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, rate et tissus lymphoïdes associés aux muqueuses), où est initiée la réponse adaptative. La rencontre antigénique déclenche la phase effectrice de la réponse immunitaire adaptative. Les cellules B immatures circulent et sont principalement retrouvées dans les ganglions lymphatiques. La rencontre avec l'antigène induit la réponse humorale, essentielle pour la défense contre les organismes extra-cellulaires. Les lymphocytes B sont activés et se multiplient suite à une rencontre directe avec l'antigène et se différencient soit en plasmocytes, soit en cellules B mémoire. Les complexes antigène-anticorps ou antigène-cellule induisent une réponse phagocytique par les macrophages, une réponse lytique par les protéines du complément et l'activation des cellules NK («Natural Killer»). Contrairement à la réponse humorale, la réponse effectrice T ne peut se réaliser par la rencontre directe avec l'antigène. Elle nécessite la préparation et la présentation, par les cellules présentatrices des antigènes (CPA) majoritairement représentées par les cellules dendritiques, mais aussi par les macrophages et les cellules B, de fragments de peptides étrangers portés par le complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). L'activation dépend de la stimulation des lymphocytes T par des corécepteurs et des cytokines sécrétées par les CPA. La différenciation peut se faire entre lymphocytes T mémoire ou T effecteur (5).

## CONTRIBUTIONS DE L'ANATOMIE PATHOLOGIQUE DANS LES MALADIES INFLAMMATOIRES

Les rôles de l'Anatomie pathologique dans le diagnostic, la recherche étiologique et le suivi des maladies inflammatoires sont multiples. Dans le cadre des affections aiguës, l'examen microscopique permettra de préciser la cause (par exemple, atteinte infectieuse *versus* isché-

mique) et d'en apprécier le degré de sévérité. Les phénomènes ischémiques aigus se traduiront généralement par un aspect de nécrose, soit de coagulation si une artère est oblitérée, soit hémorragique en cas de thrombose veineuse. Une inflammation aiguë est fréquemment le résultat d'une infection bactérienne, dont l'aspect histologique est, la plupart du temps, aspécifique. Le tissu est infiltré par des polynucléaires neutrophiles (Figure 1) et comporte des globules de pus en cas d'infection par une bactérie pyogène. En fonction de l'ancienneté et de l'évolutivité du processus, la lésion inflammatoire nécrotique sera ultérieurement remplacée par un tissu de granulation. Il est possible, par histochimie, de révéler la présence éventuelle d'agents infectieux. Les plus couramment utilisées sont les colorations de Gram pour les bactéries et de PAS et Grocott pour les champignons. D'autres colorations peuvent être utilisées dans un contexte clinique particulier : par exemple, Giemsa pour la recherche de *Pneumocystis* dans le liquide de lavage broncho-alvéolaire, Warthin-Starry pour la recherche de *Bartonella*... Dans le cadre des infections virales, les modifications cellulaires cytopathiques observées en coloration de routine permettront d'orienter le diagnostic, comme les corps de Cowdry dans l'infection à CMV, l'acantholyse et la multinucléation des kératinocytes dans l'infection herpétique... Une confirmation immuno-histochimique est réalisable si un anticorps spécifique est disponible. C'est le cas pour certaines infections courantes. Certaines images histologiques spécifiques peuvent résulter d'une exposition à une toxine bactérienne telle que la toxine A de *Clostridium Difficile* (colite pseudomembraneuse). Un autre exemple est représenté par les exfoliatines sécrétées par le staphylocoque doré, qui peuvent induire une épidermolyse histologiquement différente de celle rencontrée dans le syndrome de Lyell qui constitue le principal diagnostic différentiel.

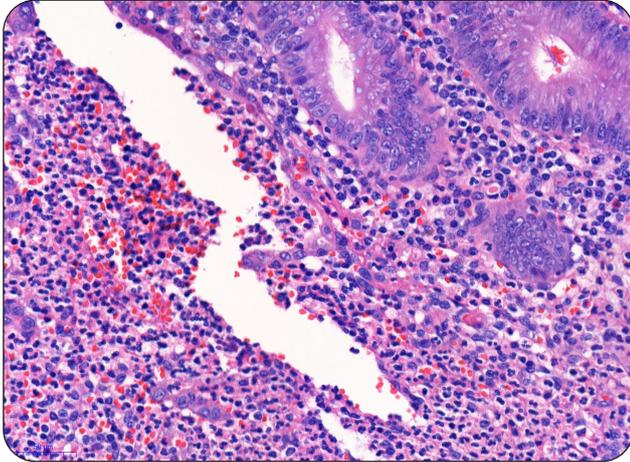
Lorsque l'agent agresseur ne peut être éradiqué, il en résulte, après plusieurs mois, une inflammation chronique caractérisée par la fibrose et un infiltrat à cellules mononucléées (Figure 2). Les inflammations granulomateuses ont également un décours généralement chronique et sont le résultat particulier d'une hypersensibilité retardée de type 4 dont on distingue deux formes : soit médiée par les lymphocytes T helper (Th), soit une cytotoxicité à médiation cellulaire. La tuberculose constitue un bel exemple de la première forme tandis que le rejet aigu des greffes et la maladie du greffon contre l'hôte (GVH) sont en relation avec l'activité de lymphocytes T cytotoxiques. La multiplication

intracellulaire du bacille de Koch conduit au recrutement de cytokines Th1 et de médiateurs pro-inflammatoires. Ce micro-environnement active d'autres macrophages et leur fusion en cellules géantes. Il s'agit d'un phénomène en quelque sorte auto-entretenu, dans lequel les mycobactéries se multiplient au sein des macrophages préalablement recrutés, puis infectés. Ceci se traduit histologiquement par la constitution de granulomes épithélioïdes à centre nécrotique caséeux (Figure 3). L'infection peut être totalement résolutive ou entrer en dormance, susceptible de réémerger à la faveur d'une immunodépression. Chez l'immunodéprimé, elle peut être d'emblée évolutive, s'étendre localement ou de façon systémique (tuberculose miliaire). Le rôle de l'anatomopathologiste est de confirmer l'infection par histochimie (coloration de Ziehl) et par PCR, réalisable sur tissu fixé, permettant l'identification de mycobactéries typiques et atypiques. Le diagnostic différentiel des affections granulomateuses inclut des causes exogènes (infectieuses et corps étrangers) et endogènes (dysimmunitaires ou idiopathiques). Dans le thorax, la sarcoïdose est une cause endogène majeure de granulomateuse non nécrosante dont la physiopathologie reste floue. Le diagnostic sera idéalement fourni par la biopsie bronchique ou ganglionnaire, qui démontrera la présence de multiples granulomes épithélioïdes non nécrosants. Ce résultat peut également être obtenu par cytoponction ganglionnaire, avec une sensibilité et une spécificité toutefois moindres, le matériel devant être satisfaisant, à la fois qualitativement et quantitativement. Dans le diagnostic différentiel, la cytoponction est en mesure d'exclure une potentielle infiltration par une tumeur solide mais sera, dans la plupart des cas, insuffisante pour établir un diagnostic de lymphome.

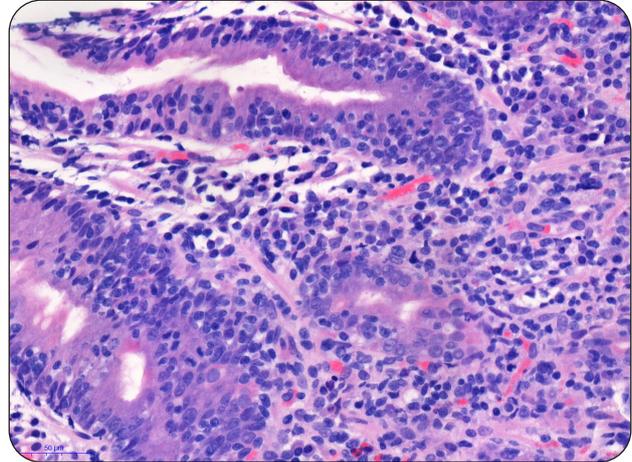
Certaines vascularites se traduisent par la constitution de granulomes. Le diagnostic d'artérite temporale (maladie de Horton) peut être affirmé par la biopsie du vaisseau atteint, dont les coupes sériées confirment l'atteinte granulomateuse de la paroi artérielle associée à l'interruption des fibres élastiques internes. La biopsie permettra d'en apprécier la sévérité et les lésions associées (athérosclérose, thrombose). Dans le cadre d'une adénopathie isolée ou de polyadénopathies, la biopsie, voire l'exérèse de la totalité du ganglion, permettra de distinguer une étiologie néoplasique, infectieuse (bartonellose) ou dysimmunitaire (maladie de Kikushi-Fujimoto).

L'examen cytopathologique permet également d'apprécier la nature des lésions inflammatoires. Par exemple, l'examen direct du liquide

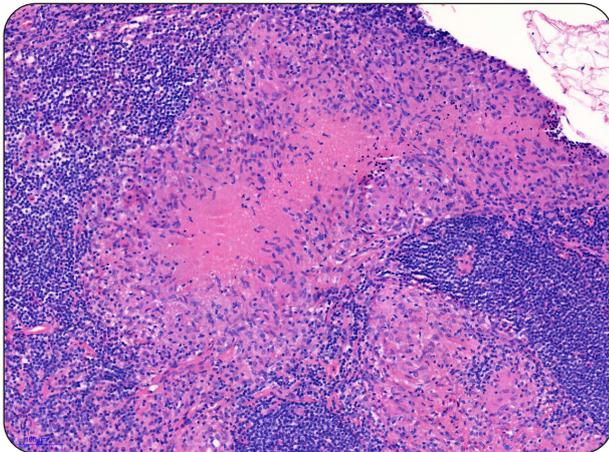
**Figure 1.** Ulcération muqueuse avec infiltrat riche en polynucléaires neutrophiles dans une appendicite aiguë



**Figure 2.** Infection chronique à *Helicobacter pylori* responsable, au niveau de l'estomac, d'une inflammation lympho-plasmocytaire et de modifications épithéliales régénératives

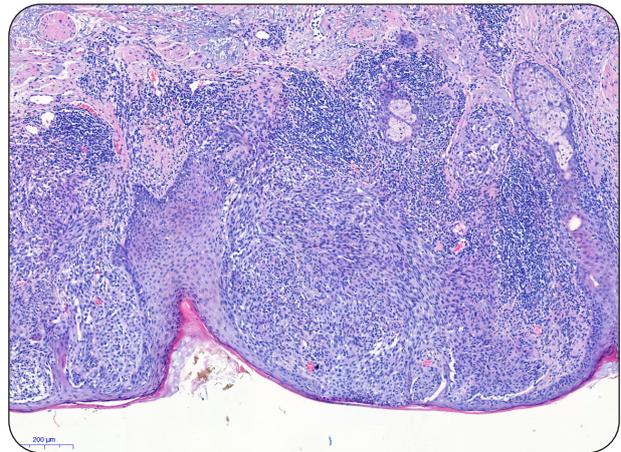


**Figure 3.** Adénite granulomateuse nécrosante d'origine tuberculeuse



Les macrophages entourent le centre nécrotique caséux selon une disposition vaguement palissadique, dans un infiltrat à nette prédominance lymphocytaire.

**Figure 4.** Mélanome à extension superficielle infiltrant jusqu'à la jonction du derme réticulaire et du derme papillaire



La base de la tumeur est entièrement circonscrite par un infiltrat lymphocytaire de type brisk. Les lymphocytes intratumoraux sont peu nombreux.

articulaire après étalement sur lame permet de révéler, en lumière polarisée, la présence de cristaux dont l'aspect est spécifique : en aiguilles dans la crise de goutte (urate), quadrangulaires dans la chondrocalcinose (pyrophosphate de calcium). La sensibilité de la technique autorise la détection des cristaux au stade infra-clinique. En cas de ponction inflammatoire et en l'absence de pathologie microcristalline, l'intérêt d'une biopsie synoviale pourra être discuté en complément du bilan clinique, radiologique et biologique. Un score inflammatoire peut être

établi après examens immuno-histologiques et orientera vers une étiologie dégénérative ou inflammatoire (6-7).

L'anatomie pathologique joue également un rôle important dans d'autres pathologies inflammatoires chroniques, telles que les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) (8). Celles-ci regroupent la rectocolite ulcéro-hémorragique et la maladie de Crohn. Elles sont médiées par une dysrégulation de l'immunité de la muqueuse intestinale à la faveur de gènes prédisposants. La place de l'anatomopathologie

dans ces affections est complexe. Dans la phase de bilan initial de la maladie, les biopsies pourront, aux côtés des données cliniques et endoscopiques, apporter un diagnostic formel ou des arguments en faveur d'une entité. Dans certains cas, les constatations histologiques, non seulement basées sur la topographie des lésions, mais aussi des critères architecturaux et le profil inflammatoire, seront ambiguës et n'autoriseront qu'un diagnostic de colite aspécifique. Le bilan initial, qui précise le degré d'activité de la maladie, est facilité par la réalisation de biopsies étagées multiples, idéalement jusqu'au niveau iléal, à la fois en muqueuse saine et en zone atteinte. Dans le suivi, l'examen anatomopathologique permet d'évaluer l'état de fibrose (9) et la présence concomitante d'une dysplasie (10) ou d'une infection virale (CMV).

Enfin, l'anatomie pathologique intervient aussi dans le diagnostic des maladies liées aux IgG4 (IgG4-RD). Il s'agit d'affections fibro-inflammatoires chroniques, uni- ou multi-organiques, regroupant des entités autrefois individuellement classifiées selon le site atteint. La physiopathologie qui est toujours mal comprise, impliquerait un autoantigène, une réponse immunitaire B et T aberrante orientant vers la différenciation en plasmocytes à IgG4 et la sécrétion de cytokines pro-fibrotiques. La symptomatologie initiale est souvent liée à un syndrome de masse. Le diagnostic anatomo-pathologique repose sur la mise en évidence d'une triade caractéristique : infiltrat lymphoplasmocytaire dense avec rapport IgG4/IgG élevé, fibrose storiforme et phlébite oblitérative (11). Le diagnostic sur matériel biopsique peut parfois s'avérer ardu, d'une part car les critères histologiques sont variablement présents en fonction de l'organe analysé et, d'autre part, en raison d'un échantillonnage potentiellement non représentatif. Il est important de noter que les IgG4-RD peuvent s'accompagner d'adénopathies qui ne constituent pas un substrat biopsique de choix pour poser un diagnostic de certitude. Dans tous les cas, la corrélation anatomo-clinique reste indispensable puisqu'une élévation des IgG4 est susceptible d'accompagner diverses pathologies auto-immunes, infectieuses ou néoplasiques.

## INFLAMMATION ET CANCER

En oncologie, la dernière décennie a vu des évolutions majeures, notamment par l'introduction de l'immunothérapie. Le micro-environnement tumoral peut se définir par l'interaction entre les cellules néoplasiques, les composants du stroma (fibroblastes, vaisseaux) et les cel-

lules inflammatoires. La place de l'inflammation dans l'initiation, la promotion et la progression du cancer est ambivalente. Il est prouvé que l'inflammation chronique peut promouvoir, directement ou indirectement, la carcinogenèse. À l'inverse, il est démontré qu'un infiltrat lymphocytaire intratumoral (TIL) significatif est généralement corrélé à un meilleur pronostic dans divers types de cancers. De ces constatations a découlé, dans la pratique anatomo-pathologique de routine, l'élaboration de divers scores à visée pronostique adaptés en fonction de l'organe analysé. Dans le mélanome, le profil inflammatoire est subdivisé en trois catégories : inflammation absente, de type «brisk» (inflammation diffuse sur la hauteur de la tumeur ou le long de la base tumorale) (Figure 4) ou «non brisk» (foyers inflammatoires dispersés) (12). L'absence d'inflammation est corrélée à la survenue plus fréquente de métastases dans le ganglion sentinelle et à un pronostic plus défavorable.

D'autres scores sont en cours d'étude ou ont été validés dans d'autres organes. L'Immunoscore, appliqué dans le cancer colo-rectal, fait appel à la quantification digitale des lymphocytes T totaux (CD3+) et cytotoxiques (CD8+) selon leur topographie (intratumoraux ou situés dans le front d'invasion) (13). Un Immunoscore élevé (14) est corrélé à un meilleur pronostic, indépendamment du stade tumoral. Dans les cancers mammaires triples négatifs ou HER2+, il a été démontré une corrélation entre la densité des TILs, la survie et le taux de réponse pathologique complète. Ces constatations ne sont, en revanche, pas vérifiées dans les carcinomes de type luminal (14). Ces divers exemples traduisent l'importance de la prise en compte des paramètres extra-tumoraux dans le bilan histologique des tumeurs et leur potentielle implémentation future dans les systèmes de stadification.

## CONCLUSION

Les rôles de l'anatomie pathologique dans les maladies inflammatoires sont multiples : diagnostiquer une inflammation, proposer une orientation étiologique, déterminer son caractère évolutif ou sa sévérité et rechercher des lésions associées. Dans tous les cas, une corrélation anatomo-clinique est nécessaire. Enfin, l'évaluation de divers paramètres de la réponse inflammatoire antitumorale pourrait, à l'avenir, affiner le pronostic des patients atteints de cancer.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Furman D, Campisi J, Verdin E, et al. Chronic inflammation in the etiology of disease across the life span. *Nat Med* 2019;**25**:1822-32.
2. Watanabe S, Alexander M, Misharin AV, Budinger GR. The role of macrophages in the resolution of inflammation. *J Clin Invest* 2019;**129**:2619-28.
3. Murphy HS, Iskander K, Strayer DS, et al. Inflammation and repair. In Rubin E, Reisner HM, Editors: *Rubin's Principles of Pathology*. 7è éd, Philadelphia: Wolters Kluwer Health;2019. p.28-73.
4. Bennett JM, Reeves G, Billman GE, JP. Sturmberg JP. Inflammation - Nature's way to efficiently respond to all types of challenges: implications for understanding and managing "the epidemic" of chronic diseases. *Front Med* 2018;**5**:316.
5. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Aster JC. Diseases of the Immune System. In Robbins and Cotran *Pathologic Basis of Disease*. 8è éd, Philadelphia: Saunders Elsevier;2010. p.183-257.
6. De Seny D, Baiwir D, Bianchi E, et al. New proteins contributing to immune cell infiltration and pannus formation of synovial membrane from arthritis diseases. *Int J Mol Sci* 2022;**23**:434.
7. De Seny D, Bianchi E, Baiwir D, et al. Proteins involved in the endoplasmic reticulum stress are modulated in synovitis of osteoarthritis, chronic pyrophosphate arthropathy and rheumatoid arthritis, and correlate with the inflammatory score. *Sci Rep* 2020;**10**:14159.
8. Maaser C, Stum A, Vavricka SR, et al. ECCO-ESGAR Guideline for diagnostic assessment in IBD part 1: initial diagnosis, monitoring of known IBD, detection of complications. *J Crohns Colitis* 2019;**13**:144-64.
9. Vieujean S, Hu S, Bequet E, et al. Potential role of epithelial endoplasmic reticulum stress and anterior gradient protein 2 homolog in Crohn's disease fibrosis. *J Crohns Colitis* 2021;**15**:1737-50.
10. Merli AM, Vieujean S, Massot C, et al. Solute carrier family 12 member 2 as a proteomic and histological biomarker of dysplasia and neoplasia in ulcerative colitis. *J Crohns Colitis* 2020;**15**:287-298.
11. Arora K, Rivera M, Ting DT, Deshpande V. The histological diagnosis of IgG4-related disease on small biopsies: challenges and pitfalls. *Histopathology* 2019;**74**:688-98.
12. Maibach F, Sadozai H, Jafari SM, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes and their prognostic value in cutaneous melanoma. *Front Immunol* 2020;**11**:2105.
13. Bruni D, Angell HK, Galon J. The immune contexture and Immunoscore in cancer prognosis and therapeutic efficacy. *Nat Rev Cancer* 2020;**20**:262-680.
14. El Bairi K, Haynes HR, Blackley E et al. The tale of TILs in breast cancer : a report from the international immuno-oncology biomarker working group. *NPJ Breast Cancer* 2021;**7**:150.

Les demandes de tirés à part doivent être adressées au Dr Ledoyen A, Service d'Anatomie et Cytologie pathologiques, CHU Liège, Belgique.  
Email : a.ledoyen@chuliege.be