

# LE SYSTEME IMMUNITAIRE CUTANE :

## les cellules impliquées dans la réponse inflammatoire et la réponse allergique

### Immunité innée et immunité adaptative

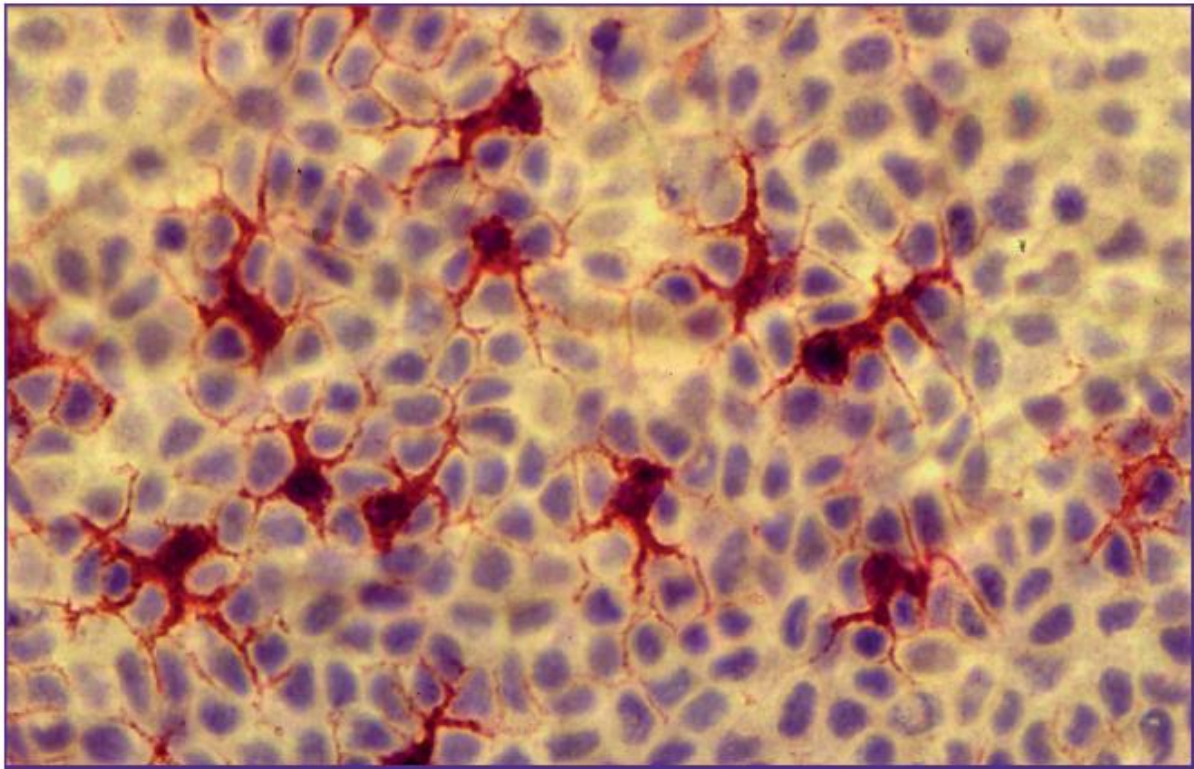
Le système immunitaire cutané a pour mission de nous protéger vis-à-vis des infections et des cancers. Au cours des centaines de millions d'années d'évolution, deux lignes de défense se sont développées dans le but unique de lutter contre les infections. Le compartiment inné, le plus ancien, repose sur un arsenal de cellules et molécules capables d'opposer une réponse rapide, en quelques secondes ou minutes, aux agressions, mais reste incapable de développer une mémoire de ces rencontres et donc une protection efficace vis-à-vis des réinfections. Le système immunitaire adaptatif dispose à l'inverse d'un vaste réseau de sentinelles (les dendrocytes) et de patrouilleurs (les lymphocytes) : sa riposte est plus lente mais sa mémoire pratiquement infaillible. Lorsque sont pris pour cibles les antigènes du soi ou les antigènes de l'environnement (rupture de tolérance), l'immunité devient source de maladies inflammatoires, auto-immunes ou allergiques.

#### 1. Présentation des cellules de l'immunité cutanée

Toutes les cellules cutanées ont un rôle dans l'immunité. Les plus importantes sont les kératinocytes, les cellules dendritiques et les lymphocytes. L'épiderme est en contact permanent avec les molécules de l'environnement et les agents infectieux. L'union des kératinocytes par des structures d'attache, les desmosomes, n'est pas leur seule force. Capables de produire des peptides antimicrobiens, les défensines, ils sont surtout en mesure d'initier la réponse inflammatoire en cas de traumatisme physique (choc, blessure, ultraviolets) ou chimique (toxique) en produisant des facteurs solubles, les cytokines (CK) et chimiokines.

Les cellules dendritiques ou dendrocytes (DC), issues de la moelle osseuse, forment grâce à leurs prolongements cytoplasmiques, les dendrites, un vaste réseau de sentinelles immunologiques aux mailles très serrées dans l'épiderme (DC épidermiques appelées aussi cellules de Langerhans) et le derme (DC dermiques) (Figure 1). Bien que peu nombreuses (2 % des cellules épidermiques) elles jouent un rôle de premier plan à l'interface entre l'immunité innée et acquise.

Les DC sont douées d'activité de phagocytose et internalisent toute molécule, micro-organisme ou cellule morte en contact avec leurs membranes. En présence d'un signal de danger la DC devient capable d'activer, après avoir migré vers les ganglions, le troisième acteur fondamental de l'immunité cutanée : le lymphocyte.



**Cellules dendritiques épidermiques** (cellules de Langerhans). Immunomarquage utilisant un anticorps monoclonal (Ac Mo) anti-CMH de classe II (rouge). Les cellules bleues sont les kératinocytes.

L'apparente uniformité anatomique des **lymphocytes** cache une très grande diversité de fonctions, en partie corrélées aux molécules de surface (CD4, CD8 etc.). Les lymphocytes B (LB) participent à la production d'anticorps spécifiques d'antigènes. Les lymphocytes T (LT) produisent des CK et exercent des fonctions de cytotoxicité. Les lymphocytes B et T ont à leur surface des récepteurs spécifiques d'un motif antigénique et d'un seul, l'épitope, qui est une infime partie d'un ennemi potentiel (chimique, agent infectieux...). Après une première rencontre avec l'antigène, les LT naïfs deviennent soit des LT effecteurs soit des LT mémoires ou encore des LT régulateurs qui rendent notamment possible, grâce à une régulation très fine de la réponse immunitaire, la tolérance vis-à-vis d'antigène du soi et de l'environnement.

**Encadré : Les LT naïfs, effecteurs, mémoires et régulateurs**

- ✓ Les LT naïfs (encore appelés vierges) sont des LT récemment issus du thymus qui n'ont pas encore rencontré leur antigène. Ils sont à courte durée de vie et mourront si une activation par des DC ne survient pas dans les semaines qui suivent leur production.
- ✓ Les LT effecteurs sont des LT qui ont été activés par des DC et qui sont spécifiques d'un antigène donné. Ils sont à courte durée de vie et mourront après avoir délivré leurs signaux effecteurs (production de cytokine et/ou cytotoxicité). On distingue les LT effecteurs CD4 et CD8 de type 1, 2 et 17 et les LT cytotoxiques.
- ✓ Les LT mémoires sont des LT spécifiques d'antigène, à longue durée de vie, qui ont été produits en même temps que les LT effecteurs. Ils pourront être réactivés très rapidement par présentation de l'antigène pour exercer leurs fonctions effectrices de type 1, 2, 17 et cytotoxiques.
  - Les LT mémoires centraux recirculent entre le sang et les organes lymphoïdes
  - Les LT mémoires effecteurs patrouillent dans la peau. Ils recirculent entre le sang, la peau et les ganglions.
- ✓ Les LT régulateurs sont doués de propriétés immunosuppressives. Ils limitent la possibilité d'immunisation des LT naïfs et s'opposent aux effets pro-inflammatoires des LT effecteurs.

D'autres cellules jouent un rôle plus secondaire mais néanmoins important :

-Les **lymphocytes NK** (*natural killer*), présents en faible quantité, éliminent toutes les cellules du soi ayant un défaut d'expression des molécules caractérisant l'individu (molécules du complexe majeur d'histocompatibilité - CMH) pouvant traduire un processus cancéreux ou une infection virale.

-Les **granulocytes (polynucléaires)**, qui possèdent un riche arsenal de protéines antibiotiques concentrées dans leurs granules, sont des acteurs importants de l'inflammation aiguë, notamment anti-infectieuse, synergique des autres composants de la réponse immunitaire innée. Ils produisent aussi des dérivés du métabolisme oxydatif (radicaux libres, leucotriènes, Paf-acéther...) susceptibles de provoquer d'importantes lésions tissulaires.

-Tout comme les granulocytes, les **monocytes/macrophages** sont capables de phagocytose notamment des débris cellulaires, mais ont de plus des fonctions de présentation antigénique aux LT. À la différence des DC, ils sont incapables d'induire une réponse immunitaire primaire, c'est-à-dire de présenter des antigènes à des LT naïfs et de les activer.

-Les **mastocytes**, surtout connus pour leur rôle dans le déclenchement des urticaires, sont des cellules très anciennes de l'immunité innée, présentes surtout autour des vaisseaux du derme. Elles sont capables de signaler des dangers à l'individu par l'intermédiaire du prurit généré par la libération d'histamine. Plus récemment a été mise en évidence également leur capacité à migrer vers les ganglions et à présenter des antigènes aux LT.

-les **cellules endothéliales** sont des « passeurs » de leucocytes (lymphocytes, polynucléaires ou macrophages) du sang vers le derme superficiel au niveau des veinules post-capillaires. Elles expriment à leur surface, notamment en cas d'inflammation, tout un cortège de molécules (sélectines, intégrines, chimiokines), mais ne se lient pas avec n'importe quels leucocytes, seulement ceux ayant les récepteurs (ligands) spécifiques. La peau, comme tous

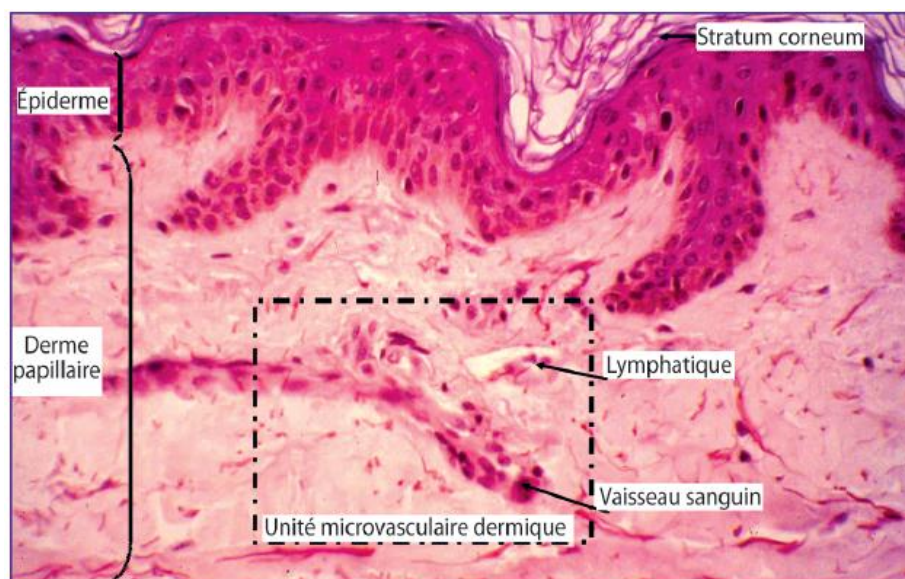
les tissus, est donc très sélective dans le recrutement des leucocytes.

-Le rôle de l'**innervation cutanée** dans le contrôle de l'immunité cutanée, mieux connu depuis une dizaine d'années, est loin d'être négligeable comme le suggère l'observation commune de poussées de dermatoses inflammatoires en période de stress psychologique. Des fibres nerveuses sensibles issues de la moelle épinière, via les ganglions paravertébraux, atteignent l'épiderme tandis que des fibres neurovégétatives sont, dans le derme, au contact des vaisseaux, des muscles érecteurs pileux et des glandes sudorales. À l'échelon cellulaire, des connexions neurocutanées ont été observées avec les kératinocytes, les mastocytes, les DC et les cellules de Merkel (sortes d'hybrides de kératinocytes et de cellules nerveuses qui semblent sensibles aux sollicitations mécaniques de l'épiderme). Par l'intermédiaire d'environ 25 neuromédiateurs différents (substance P, VIP, CGRP, neurokinines, acétylcholine, catécholamines...) le système nerveux peut moduler toutes les fonctions de la peau et en particulier l'immunité, si bien qu'on emploie à présent le terme de système neuro-immunocutané.

- Les **fibroblastes**, qui jouent un rôle fondamental dans les processus de cicatrisation, ont un rôle immunologique mal connu. Ils synthétisent l'ensemble des fibres et de la substance fondamentale du derme, cette dernière assurant un rôle de stockage et de relargage chronique de CK et chimiokines. Par ailleurs les fibroblastes de patients psoriasiques sont capables de stimuler les KC.

## 2. Comment communiquent et se déplacent les cellules de l'immunité cutanée ?

La peau, comme tout tissu, est une communauté de cellules ce qui exige des moyens de communication et de transport. Les CK, notamment les interleukines (IL), sont des vecteurs essentiels de communication. Ces petits facteurs solubles glycoprotéiques, actifs à très faible concentration ( $10^{-10}$  à  $10^{-15}$  M), fonctionnent selon un réseau finement régulé. Plusieurs dizaines de CK sont produites par les cellules cutanées à l'état normal pour le bon fonctionnement tissulaire. Lors d'une agression les cellules cutanées sont activées et produisent en plus un panel de CK inflammatoires dont les principales sont IL1, TNF, IL3, IL6 qui sont responsables des signes cliniques d'inflammation cutanée : chaleur, rougeur, œdème. L'unité microvasculaire dermique composée de vaisseaux sanguins et lymphatiques est le lieu de recrutement des leucocytes du sang vers la peau. La navigation vers un foyer inflammatoire cutané est guidée par des cytokines spécifiques : les chimiokines.

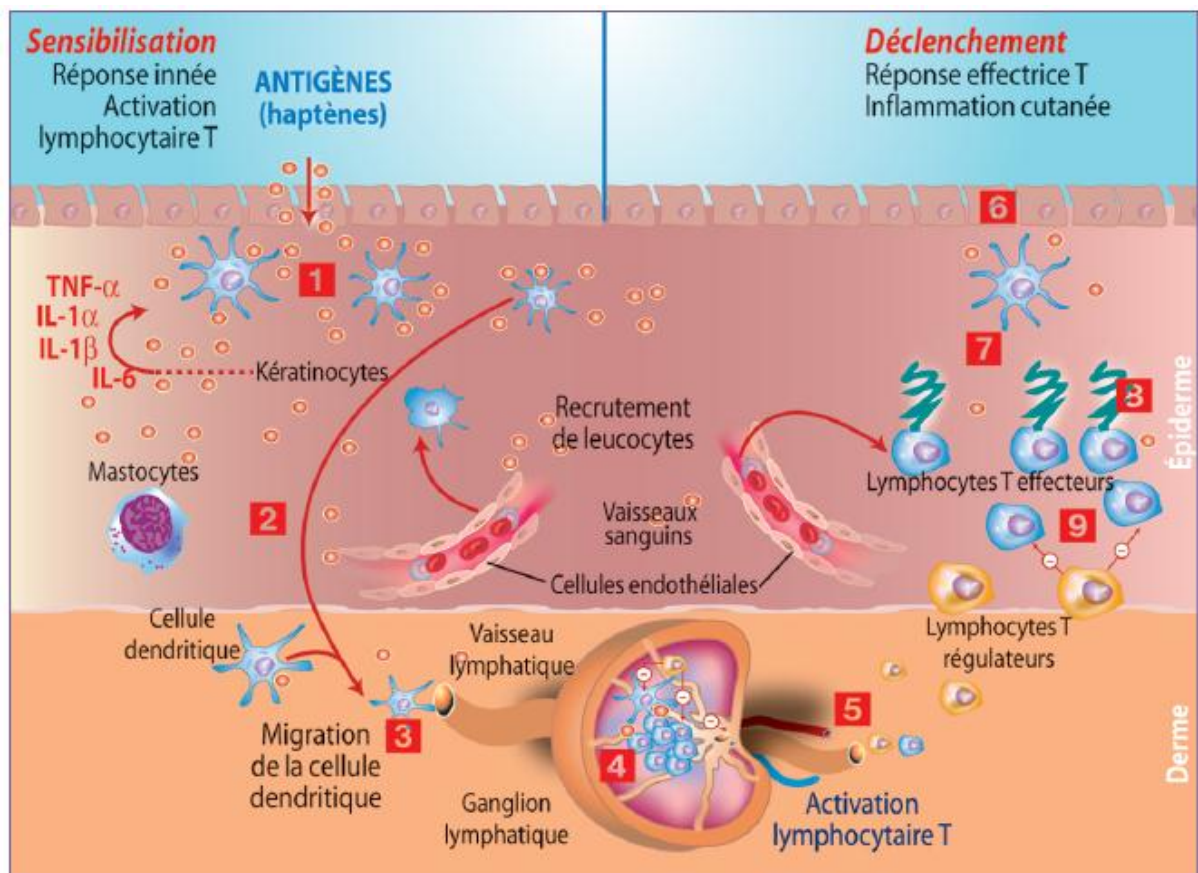


Unité microvasculaire dermique

3. Immunité cutanée et eczéma allergique de contact.

a) Phase de sensibilisation

Elle survient chez un individu jusque-là non malade, et aboutit à la génération de LT spécifiques effecteurs pro-inflammatoires. La molécule en cause (naturelle ou de synthèse) est un haptène, c'est-à-dire une molécule de petite taille et très peu irritante. Elle est tout de même capable d'activer l'immunité cutanée innée qui la perçoit comme un danger. Cette première phase est cliniquement silencieuse. L'haptène, présent à la surface de l'épiderme, est internalisé par les cellules de Langerhans (Figure 3, étape 1). Celles-ci quittent la peau (2) via les canaux lymphatiques afférents (3) pour rejoindre le ganglion (4). Dans la zone paracorticale du ganglion drainant, les DC présentent l'haptène lié à un peptide (4) aux lymphocytes naïfs (TCD4+/TCD8+) ce qui génère des lymphocytes spécifiques d'haptène. Ceux-ci, depuis le ganglion, rejoignent la circulation générale (5) puis circulent entre la peau et le ganglion jusqu'à l'éventuelle rencontre avec leur Ag. La migration au niveau du tissu cutané est due à l'interaction des LT mémoires CLA+ avec la E-selectine des veinules post-capillaires.



Mécanisme à l'origine d'un eczéma allergique de contact

d'après « le système immunitaire cutané » F. AUGÉY, JF. NICOLAS, John LIBBEY - EUROTEXT 2010.

b) Phase de déclenchement des lésions d'eczéma

Lors de nouvelle exposition cutanée au même haptène celui-ci est pris en charge par les cellules épidermiques

dont les DC et les KC (6) qui les présentent aux LT patrouilleurs par leurs molécules de CMH de classe I et de classe II permettant l'activation respective des LT CD8+ et CD4+ spécifiques (7). Les LT exercent alors leurs fonctions de cytotoxicité (8) et de production de CK et chimiokines de type 1 (Th1/Tc1), de type 2 (Th2/Tc2) et/ou de type 17 (cf. chapitre 8) capables d'activer d'autres types cellulaires dont les KC et les cellules endothéliales. Cette tempête cytotoxique et cytokinique est responsable du recrutement des leucocytes (dont les polynucléaires neutrophiles et de nouveaux LT spécifiques) dans le derme puis dans l'épiderme où les KC subissent une intense apoptose. Les modifications histologiques et cliniques de la maladie sont apparentes et la lésion d'eczéma s'installe et va durer plusieurs jours à plusieurs mois en fonction de la persistance de l'Ag au niveau cutané et de la mise en place de mécanismes de régulation anti-inflammatoire.

### c) Phase de régulation de l'inflammation

Les LT régulateurs, de type TR1 ou T reg, sont recrutés au niveau du site inflammatoire (9). Ils vont inhiber les LT effecteurs à la fois par contact direct et en produisant des CK anti-inflammatoires notamment IL-10 et TGF- $\beta$ . Ceci aboutit à l'extinction de l'inflammation cutanée en quelques jours.

## 4. Quel est le rôle des différentes populations de lymphocytes CD4+ et CD8+ dans la réponse immunitaire effectrice ?

Les LT naïfs activés dans les ganglions par les DC présentatrices d'antigène deviennent soit des LT mémoires soit des LT effecteurs. Les LT effecteurs sont de deux types, LT CD4+ et LT CD8+. Ils sont doués de propriétés pro-inflammatoires et sont sous le contrôle de LT régulateurs qui limitent leurs effets et ont une activité anti-inflammatoire. Ce sont des LT cytotoxiques (CD8+), ou des LT effecteurs pro-inflammatoires par la production de CK et chimiokines (LT CD4+ et CD8+) ou encore des LT effecteurs auxiliaires (LT CD4+ principalement) capables d'aider les LB à se différencier en plasmocytes producteurs d'anticorps.

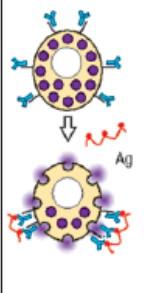
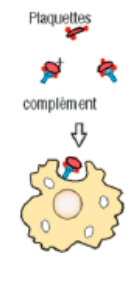
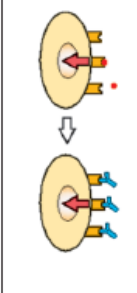
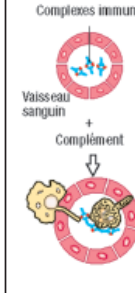
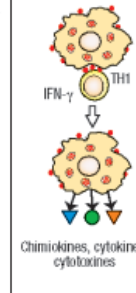
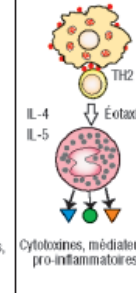
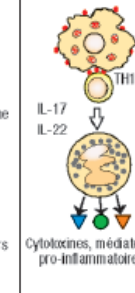

Les LT CD4+ reconnaissent l'antigène présenté par les molécules du CMH de classe II des DC. L'activation des LT CD4+ par les DC aboutit à l'induction de 3 sous-populations distinctes (Th1, Th2, Th17) dans des proportions qui dépendent de la nature de l'antigène, de la fonctionnalité des DC et des facteurs propres à l'individu. Les Th1 produisent de l'interféron  $\gamma$  et de l'IL-2 et participent surtout au contrôle des infections des germes intracellulaires ainsi qu'à la production d'anticorps IgG. Les LTh1 spécifiques d'haptènes sont en cause dans l'inflammation des eczémata. Les Th2, qui produisent surtout IL-4, IL-5 et IL-13, participent à l'éradication des parasites et pathogènes extracellulaires mais aussi à la production d'anticorps IgM, IgA et IgE. Les LTh2 spécifiques d'allergènes protéiques sont impliqués dans l'inflammation cutanée de la dermatite atopique. Plus récemment ont été individualisés des LT Th17, produisant IL-17 et IL-22, impliqués dans la formation des lésions de psoriasis.

Les LTCD8+ reconnaissent un antigène protéique présenté par les molécules de CMH de classe I des cellules présentatrices d'antigène que ce soient des CPA « professionnelles » (DC, LB et macrophages) ou des cellules des tissus exprimant l'antigène. Ils sont principalement cytotoxiques et ont un rôle majeur dans la guérison des infections virales et la destruction des cellules cancéreuses. La présentation de l'antigène par les molécules du CMH de classe I entraîne la destruction de la cellule qui exprime cet antigène par des facteurs solubles

(perforine/granzyme/granulyzine) ou membranaires (Fas/Fas ligand). Les LT CD8+ peuvent eux aussi produire des CK de type 1, 2 et 17. On parle alors de Tc1, Tc2 et Tc17. Par la production de CK ils peuvent donc générer une inflammation cutanée. Les LT CD8+ « cytotoxiques » sont aptes entre autres à reconnaître les haptènes. Deux principales sous-populations de LT régulateurs ont été décrites (Tr1 d'une part et CD4+CD25+ dites Treg d'autre part). Toutes deux se caractérisent par leur faible réponse à une stimulation de leur TCR et une incapacité à produire de l'IL-2 contrastant avec la production abondante de deux CK puissamment anti-inflammatoires : IL-10 et TGF-β. Les Treg peuvent aussi inhiber par contact des lymphocytes cibles, grâce notamment à la molécule CTLA-4. En cas de réponse immunitaire spécifique, ces LT régulateurs prennent rapidement le pas sur les cellules effectrices et inhibent l'inflammation.

**Tableau I : classification des mécanismes d'hypersensibilité spécifique (d'après la classification de Gell et Coombs)**

d'après « le système immunitaire cutané » F. AUGÉY, JF. NICOLAS, John LIBBEY - EUROTTEXT 2010.

Type I	Type II		Type III	Type IV			
IgE	IgG		IgG	Lymphocytes TH1	Lymphocytes TH2	Lymphocytes TH17	Lymphocyte T cytotoxique
Ag soluble	Ag d'une cellule ou de la matrice	Récepteur cellulaire de surface	Ag soluble	Ag soluble	Ag soluble	Ag soluble	Ag associé à une cellule
Activation des mastocytes	Complément, cellule FcR+ (phagocytes, NK)	Ac anti-récepteur	Complément, phagocytes	Activation macrophages	Production d'IgE, activation éosinophiles et mastocytes	Activation neutrophiles	Cytotoxicité
							
<b>Maladies associées :</b>							
Rhinite allergique Asthme Anaphylaxie	Cytopénies médicament Réaction transfusion Anémie hémolytique auto-immune Pemphigus	Thyroïdite Myasthénie Urticaire chronique (avec anticorps anti-FcεR1α)	Réaction d'Arthus Maladie sérique Lupus érythémateux Vascularite	IDR tuberculine Rejet de greffes Arthrite Diabète Psoriasis	Asthme chronique Rhinite chronique Dermatite atopique	Psoriasis Maladie de Crohn Polyarthrite rhumatoïde	Dermatite de contact Rejet de greffes Diabète de type I