

Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2016

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le 28 juin 2016

par

Oriane ORIEUX

né(e) le 15 octobre 1989, à Limoges

Peau et allergies

Mécanismes immunologiques de sensibilisation par voie cutanée et
facteurs de sensibilisation

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Alexis DESMOULIERE
M^{me} Jeanne MOREAU, Maître de conférences
M. Fabrice LEPINE, Docteur en Pharmacie

Président
Directrice de Thèse
Juge





Université de Limoges
Faculté de Pharmacie

Année 2016

Thèse N°

Thèse pour le diplôme d'Etat de docteur en Pharmacie

présentée et soutenue publiquement

le <28 juin 2016>

par

Oriane ORIEUX

né(e) le <15 octobre 1989>, à <Limoges

Peau et allergies

Mécanismes immunologiques de sensibilisation par voie cutanée et
facteurs de sensibilisation

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Alexis DESMOULIERE
M^{me} Jeanne MOREAU, Maître de conférences
M. Fabrice LEPINE, Docteur en Pharmacie

Président
Directrice de thèse
Juge



Liste des enseignants

2 rue du Docteur Marcland
87025 Limoges cedex
T. 05 55 43 58 00
F. 05 55 43 58 01
S. <http://www.unilim.fr>

Faculté de Pharmacie



PROFESSEURS :

BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
DESMOULIERE Alexis	PHYSIOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
LIAGRE Bertrand	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MAMBU Lengo	PHARMACOGNOSIE
ROUSSEAU Annick	BIOSTATISTIQUE
VIANA Marylène	PHARMACOTECHNIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES :

MOESCH Christian	HYGIENE HYDROLOGIE ENVIRONNEMENT
PICARD Nicolas	PHARMACOLOGIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE ET VIROLOGIE
SAINT-MARCOUX Franck	TOXICOLOGIE

MAITRES DE CONFERENCES :

BASLY Jean-Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
BEAUBRUN-GIRY Karine	PHARMACOTECHNIE
BILLET Fabrice	PHYSIOLOGIE



CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
COMBY Francis	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
COURTIOUX Bertrand	PHARMACOLOGIE, PARASITOLOGIE
DELEBASSEE Sylvie	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
DEMIOT Claire-Elise	PHARMACOLOGIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
GRIMAUD Gaëlle	CHIMIE ANALYTIQUE ET CONTROLE DU MEDICAMENT
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
LABROUSSE Pascal	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGAMIE
LEGER David	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
MARRE-FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE
MERCIER Aurélien	PARASITOLOGIE
MILLOT Marion	PHARMACOGNOSIE
MOREAU Jeanne	MICROBIOLOGIE-PARASITOLOGIE-IMMUNOLOGIE
PASCAUD Patricia	PHARMACIE GALENIQUE – BIOMATERIAUX CERAMIQUES
POUGET Christelle	CHIMIE ORGANIQUE ET THERAPEUTIQUE
TROUILLAS Patrick	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIGNOLES Philippe	BIOPHYSIQUE, BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE



PROFESSEUR DE LYCEE PROFESSIONNEL :

ROUMIEUX Gwenhaël

ANGLAIS

ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE :

CHEMIN Guillaume

(01.09.2015 au 31.08.2016)

BIOCHIMIE FONDAMENTALE ET CLINIQUE,
CANCEROLOGIE

FABRE Gabin

01.10.2015 au 31.08.2016)

CHIMIE PHYSIQUE - PHYSIQUE

PROFESSEURS EMERITES :

BUXERAUD Jacques

DREYFUSS Gilles

LOUDART Nicole



Remerciements

Je tiens à remercier mes professeurs, ma directrice Mme Moreau, Mr Desmoulière, ainsi que Mr Lepine pour me faire l'honneur de diriger, de présider et de juger ce travail de thèse.

Merci à ma famille et mes amis et à tous ceux qui ont marqué de leur présence toutes ces années d'études.

Je dédie tout particulièrement ce travail (tant attendu)

A mes parents, merci de m'avoir donné l'opportunité de faire ces études, merci pour votre soutien précieux à tout moment et votre amour infailible, j'espère vous rendre fiers,

À mes frères, les deux piliers de ma vie,

À mes grand-parents, présent et absents, j'espère que vous êtes fiers de votre petite-fille,

À celui qui partage ma vie, pour m'épauler et me (sup)porter à tous les instants,

A mes ami(e)s, pour avoir été toujours présents dans les moments faciles, plus difficiles et dans ceux qui font mal à la tête le lendemain.

« La reconnaissance est la mémoire du cœur. »

H.C Andersen



Droits d'auteurs

Cette création est mise à disposition selon le Contrat :

« **Attribution-Pas d'Utilisation Commerciale-Pas de modification 3.0 France** »

disponible en ligne : <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/fr/>



Table des matières

Liste des abréviations	14
Introduction	17
<u>Partie I : La peau, une barrière indispensable</u>	18
1. <u>Constitution et présentation des éléments essentiels de la barrière physique cutanée</u>	18
1.1) <u>L'épiderme</u>	18
1.1.1) <i>Stratum Basalis (SB) et naissance du kératinocyte</i>	18
1.1.2) <i>Stratum Spinosum (SS) et enfance du kératinocyte</i>	19
1.1.3) <i>Stratum Granulosum (SG) et maturité du kératinocyte</i>	19
1.1.4) <i>Stratum Corneum (SC) et mort du kératinocyte</i>	20
1.1.5) <i>Les autres cellules de l'épiderme</i>	21
1.2) <u>La Jonction Dermo-Epidermique (JDE)</u>	22
1.3) <u>Le derme et l'hypoderme</u>	23
1.3.1) <i>Architecture</i>	23
1.3.2) <i>Organisation cellulaire</i>	24
1.3.3) <i>Organisation vasculaire et lymphatique</i>	24
1.4) <u>Les annexes cutanées</u>	25
1.4.1) <i>Les follicules pilo-sébacés</i>	25
1.4.2) <i>Les glandes sudoripares apocrines</i>	25
1.4.3) <i>Les glandes sudoripares eccrines</i>	25
2. <u>Éléments essentiels de la barrière immunitaire : Le Système Immunitaire Cutanéé (SIC)</u>	27
2.1) <u>Les cellules résidentes de l'épiderme</u>	27
2.1.1) <i>Les kératinocytes (KRTs)</i>	27
2.1.1.1) <i>Les kératinocytes sont des cellules pro-inflammatoires</i>	27
2.1.1.2) <i>Les kératinocytes organisent le trafic cellulaire</i>	28
2.1.1.3) <i>Les kératinocytes sont des CPA non-professionnelles</i>	29
2.1.2) <i>Les cellules de Langerhans (LCs) ou cellules dendritiques épidermiques</i>	31
2.2) <u>Les cellules résidentes du derme</u>	32
2.2.1) <i>Les cellules dendritiques dermiques (dDCs)</i>	32
2.2.2) <i>Les macrophages</i>	33
2.2.3) <i>Les mastocytes (MCs)</i>	34
2.3) <u>Les autres cellules résidentes de la peau</u>	36
2.3.1) <i>Les fibroblastes</i>	36
2.3.2) <i>Les cellules endothéliales (ECs) microvasculaires</i>	36



Partie II : Mécanismes immunologiques de la sensibilisation allergique par voie cutanée.....37

A. De la pénétration cutanée à la phase de sensibilisation	37
1. <u>Les voies de la pénétration cutanée</u>	37
1.1) <u>Pénétration trans-épidermique</u>	37
1.2) <u>Pénétration trans-annexielle</u>	38
2. <u>Pénétration des allergènes protéiques et non protéiques</u>	38
2.1) <u>Pénétration cutanée des molécules non protéiques</u>	38
2.2) <u>Pénétration cutanée des molécules protéiques</u>	39
3. <u>Autres facteurs de pénétration à travers la peau</u>	40
3.1) <u>Structure physico-chimique de l'allergène</u>	40
3.2) <u>Structure de la peau</u>	40
B. Sensibilisation allergique : rencontre entre le système immunitaire innée et l'immunité adaptative	41
1. <u>Voie de l'immunité innée</u>	41
1.1) <u>Activation des cellules immunitaires dermiques et/ou épidermiques</u>	41
1.1.1) <u>Activation via les Toll-Like Receptors (TLRs)</u>	41
1.1.1.1) La famille des TLRs	41
1.1.1.2) Expression des TLRs dans le SIC	43
1.1.1.3) Le rôle des TLRs dans la sensibilisation cutanée	43
1.1.2) <u>Activation via les C-type Lectins Receptors (CLRs)</u>	44
1.1.2.1) Structure des CLRs	44
1.1.2.2) Expression des CLRs dans le SIC	44
1.1.2.3) Le rôle des CLRs dans la phase de sensibilisation	45
1.1.3) <u>Activation via les NOD-Like Receptors (NLRs)</u>	46
1.1.3.1) L'inflammasome NLRP3	46
1.1.3.2) Le rôle des NLRs et de l'inflammasome dans la sensibilisation cutanée	47
1.1.4) <u>Activation par les Reactive Oxygen Species (ROS)</u>	48
1.2) <u>Expression des molécules du CMH</u>	50
1.2.1) <u>Voie du CMH-I : la voie endogène</u>	50
1.2.2) <u>Voie du CMH-II : la voie exogène</u>	51
1.3) <u>Maturation et migration des DCs activées</u>	53
1.3.1) <u>Maturation des DCs</u>	53
1.3.2) <u>Migration des DCs</u>	54



2.	<u>Voie de l'immunité adaptative</u>	55
2.1)	<u>Polarisation des LT naïfs CD4+/CD8+</u>	55
2.2)	<u>Activation LT CD4+ - LT CD8+ et orientation de la réponse allergique</u>	56
2.2.1)	Les LT CD4+	57
2.2.2)	Les LT CD8+	58
2.2.3)	Skin homing et migration des LT.....	59
2.3)	<u>Activation lymphocytaire B</u>	56
2.3.1)	Activation antigénique et expression du CMH-II.....	61
2.3.2)	Activation non-antigénique par les T Helpers.....	61
2.3.3)	LB mémoires et plasmatisques.....	61
2.3.4)	T helpers et réponse IgE.....	62

Partie III : Relation peau et immunité.....65

1.	<u>Les altérations de la barrière physique contribuent à l'activation immunitaire : évidences expérimentales</u>	65
2.	75	
3.	74	
1.1)	<u>Augmentation de l'activation des cellules immunitaires</u>	65
1.1.1)	Les kératinocytes	65
1.1.2)	Les cellules de Langerhans.....	66
1.2)	<u>Augmentation de la réponse immunitaire après application d'un antigène</u>	67
4.	<u>Principales anomalies de la barrière cutanée retrouvées dans les dermatoses allergiques</u>	70
2.1)	<u>La filaggrine</u>	70
2.1.1)	Déficiences en filaggrine et lésions cutanées associées	70
2.1.2)	Filaggrine et sensibilisation allergique	71
2.2)	<u>Anomalies des systèmes de jonction</u>	73
2.2.1)	TJs et claudin-1	73
2.2.2)	Cornéodesmosomes et desquamation	
2.3)	<u>Anomalies des lipides cutanés</u>	

Conclusion..... 77

Références bibliographiques 78

Annexes 87

Serment de Galien..... 93



Liste des Figures

<u>Figure 1</u> : Les structures principales de la peau.....	26
<u>Figure 2</u> : La localisation des TLRs et leurs voies de signalisation.....	42
<u>Figure 3</u> : L'inflammasome NLRP3 et son activation.	47
<u>Figure 4</u> : Activation cellulaire par les haptènes et le nickel.	48
<u>Figure 5</u> : Activation des DCs par les allergènes de contact et le nickel : mise en place de mécanisme inné direct et indirect (ROS, TLR et inflammasome).....	49
<u>Figure 6</u> : Deux voies de présentation de l'antigène pour les antigènes endogènes (en bleu) et les antigènes exogènes (en rouge).....	52
<u>Figure 7</u> : Différenciation et maturation des cellules T dans le thymus.....	56
<u>Figure 8</u> : L'activation lymphocytaire B par les cellules Th2.....	62
<u>Figure 9</u> : Effet de l'abrasion du SC sur (A) la morphologie des LCs et sur (B) l'expression des antigènes de surface.	67
<u>Figure 10</u> : Présence des LCs dans l'épiderme lésée après application de l'allergène (peanut paint) et après application d'une solution saline (saline paint).	68
<u>Figure 11</u> : Facteurs contribuant à la réactivité immunitaire dans (A) la peau saine, (B) la peau altérée expérimentale et (C) la peau présentant des lésions « naturelle » comme dans la DA.	69
<u>Figure 12</u> : Formation et rôle de la filaggrine dans la peau (A) et les conséquences structurelles et biophysiques de sa déficience (B)	70



Liste des tableaux

<u>Tableau 1</u> : Résumé des marqueurs ultra-structuraux de la couche cornée et de sa formation.....	21
<u>Tableau 2</u> : Arsenal cytokinique des kératinocytes.	30
<u>Tableau 3</u> : Caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles des deux sous-types principaux de dDCs humaines et murines.....	32
<u>Tableau 4</u> : Les principaux médiateurs produits par les mastocytes.	35
<u>Tableau 5</u> : Expression des TLRs par les principales cellules cutanées.	43
<u>Tableau 6</u> : Expression des principaux CLR à la surface des cellules du SIC.....	45
<u>Tableau 7</u> : Caractéristiques des différentes sous-populations Th CD4+.....	58
<u>Tableau 8</u> : Principales molécules d'adhésion et leurs ligands responsables du skin-homing des cellules T.	60
<u>Tableau 9</u> : Résumé des caractéristiques immunologiques, histologiques et cliniques dans la Dermatite Atopique (DA) et la Dermatite Allergique de Contact (DAC).	63



Abréviations

AA : Acide Aminé

Ac : Anticorps

ASC : Apoptosis-associated Speck-like protein containing a Caspase recruitment domain

ATP : Adénosine Tri-Phosphate

BDCA : Blood Dendritic Cell Antigen

BLyS : B Lymphocyte Stimulator

CARD : Caspase Activation and Recruitment Domain

CCL : C-C motif Chemokine Ligand

CD : Cluster de Différenciation

CER : Ceramide

CLA : Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen

CLDN : Claudine

CLIP : CLass II associated invariant chain Peptide

CLR : C-type Lectin Receptor

CMH : Complexe Majeur d'Histocompatibilité

CPA : Cellule Présentatrice d'Antigène

CRD : Carbohydrate Recognition Domain

CXCL : C-X-C motif Chemokine Ligand

DA : Dermatite Atopique

DAC : Dermatite allergique de contact

DAMP : Danger Associated Molecular Pattern

DC : Cellule Dendritique

DCIR : Dendritic Cell Immuno-Receptor

DC-SIGNR : Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non integrin Receptor

dDC : Cellule Dendritique dermique

Der p : *Dermatophagoides pteronyssinus*

DMBA : diméthylbenzanthracène

FB : Fibroblaste

FFA : Free Fatty Acid

ft : flaky tail

G-CSF : Granulocyte-Colony Stimulating Factor

HLA : Human Leucocyte Antigen



ICAM : InterCellular Adhesion Molecule
IDEC : Inflammatory Dendritic Epidermal cell
IFN : Interferon
Ig : Immunoglobuline
IL : Interleukine
IRF-3 : Interferon Regulatory Factor-3
JDE : Jontion Dermo-Epidermique
KACL : Keratinocytes-Associated C-type Lectin
KLK : Kallikrein related peptidases
KRT : Kératinocyte
LC : Cellules de Langerhans
LEKTI : LymphoEpithéial Kazal-Type-related Inhibitor
LFA-1 : Leukocyte Function Associated antigen 1
LN : Nodule Lymphatique
LRR : Riche-Leucine Repeat
LT : Lymphocyte T
MAPK : Mitogen Activated Protein Kinase
MC : Mastocyte
mDC : Cellule Dendritique myéloïde
MEC : Matrice Extra-cellulaire
MMP : Metalloproteinase
MR : Mannose Receptor
MyD88 : Myeloid Differentiation factor-88
NF-KB : Nuclear Factor-KB
NLR : NOD Like Receptor
NLRP : NOD-Like Receptor Protein
NMF : Natural Moisturizing Factor
NOD : Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein
OVA : Ovabulmine
PAMP : Pattern Associated Molecular Pattern
PCA : Acide Pyrrolidone carboxylique
pDC : Cellule Dendritique plasmocytoïde
PM : Poids Moléculaire
PRR : Pattern Recognition Receptor
PSGL1 : P-Selectin Glycoprotein Ligand 1
PYD : Pyrin Domain
RAG : Recombinase Activating Gene



RE : Réticulum Endoplasmique
RHAMM : Hyaluronan-Mediated Motility Receptor
ROS : Reactive Oxygen Species
SB : *Stratum Basalis*
SC : *Stratum Corneum*
SCF : Stem Cell Factor
SG : *Stratum Granulosum*
SS : *Stratum Spinosum*
TAC1 : Transmembrane activator
TAP : Transporter associated with Antigen Processing
TCR : T Cell Receptor
TEWL : Trans Epidermal Water Loss
TGF : Transforming Growth Factor
Th : T helpers
TIR : Toll-IL-1 Receptor
TJ : Tight Junction = Jontion serrée
TLR : Toll Like Receptor
TNF : Tumor Necrosis Factor
Treg : T régulateur
TRIF : Toll-IL-1R domain containing adaptator inducing interferon- β
TSLP : Thymic Stromal LymphoPoietin
UCA : Acide urocanique
VCAM : Vascular Cell Adhesion Molecule
 β 2-m : β -2 microglobuline



Introduction

« La peau constitue une structure vitale qui protège les vertébrés contre des éléments extrêmes et environnementaux incluant l'exposition à des antigènes, des solvants, la lumière UV, des micro-organismes, des toxines, des nanoparticules, et différents types d'agressions physiques » (Elias and Feingold, 2006).

La peau est une barrière anatomique vivante en perpétuelle renouvellement, protégeant le corps de l'environnement extérieur. Elle doit faire face, au quotidien à de nombreuses agressions physiques et chimiques.

Pour se prémunir au mieux de ces agressions, la peau constitue une barrière de protection mécanique mais également immunitaire.

La peau s'érige en différentes structures : le derme et l'hypoderme pouvant être brièvement considérés comme les fondations de la peau, c'est l'épiderme qui va constituer essentiellement la barrière de protection. L'épiderme se construit à partir du cycle de vie et de différenciation des kératinocytes. Ces cellules forment les différentes strates de l'épiderme au cours de leurs processus de différenciation puis meurent en établissant une barrière de protection physique efficace : le *stratum corneum* ou couche cornée.

Toutes les structures que ce soit protéiques, lipidiques et cellulaires produites au cours du processus de différenciation épidermique, serviront à maintenir l'intégrité et l'homéostasie de cette barrière de protection.

La peau possède également son propre système immunitaire, dénommé système immunitaire cutané (SIC). Ce système regroupe des acteurs cellulaires résidents (kératinocytes, cellules de Langerhans, cellules dendritiques dermiques, mastocytes, macrophages...) qui se répartissent stratégiquement dans les différentes strates de la peau. Ce système établit la peau comme un organe de défense immunologique envers les molécules du « non-soi » mais aussi comme un organe cible des déviations du système immunitaire. C'est le cas lors des réactions allergiques touchant la peau ou dermatoses allergiques.

La phase de sensibilisation constitue la première étape dans le développement de la réaction allergique cutanée. C'est une phase silencieuse dans laquelle la pénétration d'un allergène amène à l'activation des cellules du SIC par l'engagement de mécanismes innés (voie innée). L'activation de la voie innée permettra l'engagement de la voie adaptative par l'intermédiaire des cellules présentatrices d'antigènes (cellules de Langerhans, cellules dendritiques notamment).

Par cette voie adaptative, il y aura production des cellules effectrices et mémoires spécifiques de l'allergène. La peau constitue ainsi un organe de mémoire immunitaire face aux allergènes potentiels de l'environnement.

Il existe une relation entre la barrière de protection mécanique et la barrière de protection immunitaire établie par la peau. Ces deux barrières fonctionnent conjointement et les défauts de l'une amèneront à une fragilité de l'autre et notamment vis-à-vis des agressions externes. Ainsi on peut envisager que des défauts de l'intégrité cutanée, naturels ou acquis, puissent faire le lit du développement de pathologies allergiques.



Partie I. La peau une barrière indispensable

1. Constitution et présentation des éléments essentiels de la barrière physique cutanée

La peau est constituée de trois couches histologiquement distinctes : l'épiderme, le derme et l'hypoderme. La Jonction Dermo-Epidermique (JDE) permet de séparer l'épiderme du derme.

Quand on parle de barrière cutanée, cela fait référence à l'épiderme, plus particulièrement à la dernière phase de différenciation de celui-ci, la couche cornée ou *Stratum Corneum* (SC).

1.1) L'épiderme

C'est un épithélium stratifié pavimenteux orthokératosique, constitué à 80% de kératinocytes.

Ces cellules vont être les actrices d'un processus de différenciation à travers les quatre couches de l'épiderme, dénommées de la profondeur à la surface : couche basale, couche spinuse, couche granuleuse et couche cornée (cf annexe I.B).

Cette organisation en strates de l'épiderme correspond aux changements morphologiques et biochimiques que vont subir les kératinocytes au cours de leur migration. L'aboutissement de cette stratification est la formation de la couche superficielle protectrice de la peau, le *Stratum corneum*. Pour une peau normale, ce processus, constamment renouvelé, met en moyenne 3 semaines pour aboutir.

1.1.1) *Stratum Basalis* (SB) et naissance du kératinocyte

C'est dans la couche basale, dénommée encore *Stratum Germinativum* ou *Stratum Basalis*, que les kératinocytes basaux commencent leur différenciation. Ils forment une seule assise de cellules cylindriques au noyau et au cytoplasme allongés, avec un axe perpendiculaire à la jonction Dermo-Epidermique.

Les cellules souches se divisent par mitose en cellules souches filles, qui resteront dans la couche basale pour se diviser, et en cellules à amplification transitoire. Ces dernières subiront quelques étapes de division avant d'entamer le processus de différenciation.

Les kératinocytes basaux sont fermement liés à la JDE et à la Matrice Extra-Cellulaire (MEC) par des systèmes de jonctions : les hemidesmosomes ; et entre eux par les desmosomes. Ces derniers permettent aux kératinocytes de former une solide union horizontale de cellules, repoussées vers l'extérieur et mûrissant à l'unisson.



1.1.2) *Stratum Spinosum (SS) et enfance du kératinocyte*

La maturation des kératinocytes coïncide avec la production croissante d'un tissu dur et fibreux de kératines. Les kératines forment un cytosquelette de filaments intermédiaires décrivant un anneau péri-nucléaire et se terminant au niveau des desmosomes.

Les kératinocytes qui quittent la couche basale s'enrichissent donc en kératines, deviennent polygonaux et leurs noyaux s'arrondissent.

Les desmosomes sont plus nombreux dans cette couche, donnant un aspect épineux aux cellules.

Puis, le cytoplasme et le noyau s'aplatissent, l'axe devenant parallèle à la JDE. Des granulations basophiles apparaissent dans le cytoplasme définissant ainsi la couche suivante dite granuleuse.

1.1.3) *Stratum Granulosum (SG) et maturité du kératinocyte*

Les kératinocytes granuleux contiennent deux structures caractéristiques de cette couche : les grains de kératohyaline ou grains basophiles et les kératinosomes ou corps lamellaires.

Les premiers sont un assemblage de molécules de profilaggrine, elle-même formé de multiples copies de filaggrine. C'est une protéine majeure capable d'agréger les filaments de kératine.

Filaggrine et kératine représente, à elle-deux, 80 à 90% de la masse protéique de l'épiderme.

Les kératinosomes (ou corps lamellaires) contiennent des lipides polaires (phospholipides, cholestérol et glucosylcéramides), des protéines, notamment la protéine LEKTI (lymphoépithélial Kazal-type-related inhibitor), impliquée dans le processus de desquamation, et toute une batterie d'enzymes protéolytiques.

Les kératinosomes peuvent fusionner avec la membrane plasmique et ainsi déverser leur contenu dans le milieu intercellulaire (Feingold et Elias 2014).

Le SG se divise en trois couches distinctes, de l'intérieur vers la surface, SG3 SG2 et SG1. Lorsque les cellules SG3 se différencient en cellules SG2, elles forment des jonctions serrées (TJ) et commencent à sécréter, dans le milieu intercellulaire, le contenu des corps lamellaires par leur pôle apical.

Ce sont les protéines transmembranaires de la famille des claudines (claudin-1 à 24) et occludines qui constituent les TJs.

« Les TJs accroissent l'étanchéité intercellulaire et permettent une régulation des substances qui transitent entre le compartiment extra-TJ et intra-TJ incluant le processus dendritique des cellules présentatrices d'antigènes » (Kubo et al. 2009).

Les cellules SG1 perdent leurs jonctions serrées et débutent leurs processus de cornification : elles perdent leur noyau ainsi que leurs organites intracellulaires et commencent à s'encapsuler dans une structure protéique appelée « enveloppe cornée ». On parle alors de cornéocytes.

Dans le compartiment extra-TJ, les desmosomes qui lient les cellules SG1, incorporent de la cornéodesmosine et se modifient pour donner les cornéodesmosomes.



La profilaggrine intracellulaire est rapidement déphosphorylée et clivée, par des endoprotéases, pour générer jusqu'à douze monomères fonctionnels de filaggrine. Ces monomères agrègent les filaments de kératine participant ainsi à augmenter l'aplatissement des cornéocytes et la dureté de la couche cornée (Mc Aleer et al. 2013).

1.1.4) *Stratum Corneum (SC) et mort du kératinocyte*

La couche cornée est donc constituée par un empilement de 5 à 20 strates de cornéocytes qui construisent une barrière de protection mécanique.

Le ciment lipidique qui enveloppe les cornéocytes et consolide l'ensemble instaure la barrière de perméabilité.

Les cornéocytes sont caractérisés par leur enveloppe cornée. Elle est majoritairement composée de protéines réticulées (loricrine et involucrine) et en plus faible proportion de filaggrine, de kératine, et de transglutaminase-1.

Cette enveloppe est liée à une couche de lipide, essentiellement céramidique (omega-hydroxycéramides), constituant l'enveloppe lipidique des cornéocytes.

Le ciment lipidique inter-cornéocytaire est un mélange équimolaire de cholestérol, d'acides gras libres et de céramides et contient des constituants non lipidiques, tout aussi importants pour assurer la défense de la fonction barrière (protéases, anti-protéases, peptides anti-microbiens) (cf annexe II.A).

Ces lipides, qui dérivent des corps lamellaires, s'organisent en multi-couches et s'insèrent entre les cornéocytes pour en assurer la cohésion. L'enveloppe lipidique des cornéocytes joue le rôle d'échafaudage dans ce processus (Feingold et Elias 2014).

En plus de leur rôle dans l'organisation de la couche cornée, les lipides du SC jouent un rôle prépondérant dans le maintien de l'hydratation cutanée. Une déficience en une catégorie de ces lipides est à l'origine de défaut de la barrière cutanée, caractérisé par une augmentation de la perte d'eau trans-épidermique (TEWL).

Dans les couches supérieures du SC, les produits de dégradation de la filaggrine, qui sont principalement des acides (urocaniques UCA et acides pyrrolidones carboxyliques PCA) sont regroupés sous le nom de facteur naturel d'hydratation (NMF). Les NMF sont des facteurs très hygroscopiques et permettent de capter et de retenir les molécules d'eau dans la couche cornée.

Ceci joue un rôle dans le maintien de l'hydratation de la couche cornée et dans sa souplesse.

Ces produits de dégradation sont également à l'origine du pH acide de l'épiderme extra-TJ, compris entre 4,5 et 5,5. Ce pH est indispensable à l'activation des enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides, ainsi que dans le processus de différenciation et de desquamation de la couche cornée (Mc Aleer et al. 2013).

La desquamation correspond à la destruction des cornéodesmosomes par différentes protéases et donc au détachement des cornéocytes les plus externes. Pour exemple, les kallikrein-related peptidases (KLK) dégradent la cornéodesmosine et induisent le clivage des cornéodesmosomes. L'activité des KLKs est notamment régulée par une anti-protéase : LEKTI 5 (cf annexe I.C).

Dans le syndrome de Netherton, pathologie associant anomalies de la barrière cutanée et manifestations allergiques, la protéine LEKTI est inactive. Le processus de desquamation est accéléré et la peau est plus exposée à une sensibilisation allergique.



L'élimination des couches supérieures du SC est un mécanisme important, permettant le renouvellement permanent de l'épiderme mais également évitant la multiplication d'agents nocifs à la surface de la peau.

	SB	SS	SG	SC	
	KRTs	KRTs	KRTs	Cornéocytes	Espaces intercornéocytaires
Desmosomes	+	+++	+++	-	-
Cornéodesmosomes	-	-	-	+++	+++
Filaments intermédiaires					
- En trousseaux (tonofilaments)	+++	+++	+++	-	-
- En réseaux	-	-	-	+++	-
Grains					
- Kératohyaline	-	-	+++	-	-
- Kératinosomes	-	+/-	+++	-	-
Enveloppe cornée	-	-	-	+++	-
Enveloppe lipidique	-	-	-	+++	-
Lamelles lipidiques intercellulaires	-	-	-	-	+++ (cément)

Tableau 1 : Résumé des marqueurs ultra-structuraux de la couche cornée et de sa formation (d'après Prost-Squarcioni 2007). KRTs : Kératinocytes.

1.1.5) Les autres cellules de l'épiderme

L'épiderme n'est pas uniquement constitué d'un amoncellement de kératinocytes. La deuxième grande population cellulaire est représentée par les mélanocytes, principalement situés dans la couche basale de l'épiderme. Ils synthétisent les mélanines : phéomélanines (pigments jaunes-rouges) et eumélanines (pigments bruns-noirs). C'est la répartition de ces deux pigments au sein des kératinocytes qui conditionne le phototype cutané. Les mélanocytes basaux émettent des prolongements supra-basaux et mélanisent ainsi les kératinocytes (un mélanocyte pour 36 kératinocytes basaux et supra-basaux).



Les cellules de Langerhans (LC), cellules dendritiques épidermiques, représentent moins de 8% des cellules de l'épiderme mais leur rôle dans la défense de la peau est néanmoins très important.

Ce sont des cellules présentatrices d'antigènes capables d'activer la différenciation de lymphocytes T (LT) naïfs. Elles prennent leur origine dans les organes hématopoïétiques et migrent vers l'épiderme. Elles sont surtout retrouvées dans le *Stratum Granulosum*, en dessous des TJs, qu'elles ne traversent qu'en cas d'activation (Kubo et al. 2009).

Elles possèdent des marqueurs spécifiques qui les différencient des autres cellules dendritiques : le skin homing antigen CLA (Cutaneous Lymphocyte-associated Antigen), la E-cadherine, la langerine et le CD1a.

Elles possèdent également un appareil de Golgi très développé et des granules de Birbeck en raquette. Ceux-ci disparaissent lorsque les LCs migrent dans le derme.

La E-cadherine est une adhésine de surface exprimée par les LCs, les cellules T épidermiques et par les kératinocytes. Elle permet la liaison de ces cellules entre elles et sert de support aux déplacements des leucocytes à travers l'épiderme.

Le rôle immunologique des LCs sera développé plus loin dans cet exposé.

Une petite population de lymphocytes T est retrouvée dans l'épiderme, souvent à proximité des LCs. Ce sont majoritairement des LT mémoires CD8+ à activité cytotoxiques.

Enfin la quatrième population cellulaire de l'épiderme sont les cellules de Merkel, cellules neuro-épithéliales à fonction de mécano-récepteurs. Elles sont présentes dans le *Stratum Basalis* au contact d'une terminaison nerveuse. Leur nombre est plus important dans l'épiderme des paumes des mains, de la pulpe du doigt et de la plante des pieds.

De nombreuses terminaisons nerveuses sont présentes dans l'épiderme. Certaines sont en contact avec les kératinocytes, d'autres s'étendent superficiellement entre les kératinocytes du SG. Elles seraient capables de communiquer avec les LCs et les LTs par l'intermédiaire de neuropeptides, modulant ainsi les fonctions immunologiques locales.

1.2) La Jonction dermo-épidermique

C'est la structure qui sépare et qui relie les kératinocytes basaux au derme papillaire. Elle apparaît donc entre les saillies de l'épiderme dans le derme ou « crêtes épidermiques », et les saillies du derme dans l'épiderme ou « papilles dermiques ».

Les kératinocytes basaux y sont reliés par l'intermédiaire des hémidesmosomes.

Elle est constituée, du pôle épidermique au pôle dermique, par la membrane des cellules basales (kératinocytes, mélanocytes et cellules de Merkel), la *lamina lucida* puis la *lamina densa*.

Un réseau de fibres et de fibrilles d'ancrages traversent perpendiculairement ces structures et plongent dans le derme sur une longueur de 340 nm en moyenne. Ces filaments se terminent, dans le derme, au niveau de structures dermiques dites « plaques d'ancrages ».

Ces filaments et fibrilles sont constitués de collagène et de laminine.

Des anomalies génétiques ou auto-immunes des structures de la JDE sont responsables d'un décollement de l'épiderme à partir de la jonction, formant des pathologies bulleuses.



1.3) Derme et hypoderme

Ces deux strates profondes de la peau sont des tissus conjonctifs, structurés par une abondante MEC. Cette matrice est constituée d'un réseau élastique, de fibres de collagènes et d'une substance fondamentale amorphe.

Il n'y a pas de limite franche entre ces deux tissus mais chacun dispose d'une individualité structurelle.

1.3.1) *Architecture*

Le derme est d'une épaisseur supérieure à l'épiderme, de 1 à 2 mm en fonction des zones de la peau.

Il se divise en derme papillaire, partie la plus superficielle, constitué de fibres de collagènes lâches, entre lesquelles des cellules fixes et mobiles pourront aisément s'insérer. Les fibres fines de collagène et les fibres élastiques de fibrilline et d'élastine s'orientent perpendiculairement ou obliquement par rapport à la surface de la peau.

Dans le derme sous jacent, ou derme réticulaire, les fibres de collagènes sont beaucoup plus épaisses et s'entrecroisent avec les fibres élastiques matures dans un plan grossièrement parallèle à la surface cutanée.

On y retrouve les canaux excréteurs des glandes sudorales, les follicules pilo-sébacés et des petits nerfs.

Le derme réticulaire est en continuité avec les septa situés entre les lobes graisseux de l'hypoderme. Ces septa inter-lobaires permettent le passage des vaisseaux et des nerfs destinés au derme. L'hypoderme s'étend jusqu'aux plans aponévrotiques ou périostés, sauf au niveau des zones où il est absent (paupières, oreilles, organes génitaux masculins).

La substance amorphe dans laquelle baignent ces structures est essentiellement composée de mucopolysaccharides acides en particulier d'acide hyaluronique (glycosaminoglycane non sulfaté) et de glycosaminoglycane sulfaté qui s'associe à un axe protéique pour former des protéoglycannes.

Tout ceci forme un gel compressible retenant l'eau d'origine plasmatique et permettant le transport de molécules dissoutes.

L'acide hyaluronique est extrêmement hydrophile par les nombreux groupements hydroxyl et carboxyl qui forment sa structure. Il peut retenir jusqu'à mille fois son poids en eau.

Il est également présent dans toutes les couches de l'épiderme.

C'est dans le milieu extra-cellulaire des couches spinieuse et granuleuse qu'il est retrouvé en plus grande quantité et où il permet de retenir les molécules d'eau qui proviennent du derme. L'eau y est fixée par l'acide hyaluronique et retenue par le film hydro-lipidique.

L'acide hyaluronique joue un rôle également dans l'immunité car il est impliqué dans le processus de migration des cellules immunitaires et dans le processus de maturation des cellules présentatrices d'antigènes (Dereure 2010).

Il existe des récepteurs à l'acide hyaluronique la surface des cellules immunitaires, les deux plus importants étant le CD44 et le RHAMM (Hyaluronan-Mediated Motility Receptor).



Ce sont les fibroblastes qui sont à l'origine de la production de l'acide hyaluronique et des autres constituants de la MEC.

1.3.2) Organisation cellulaire

Les fibroblastes sont des cellules fixes et multifonctionnelles à l'origine de la production et du renouvellement des tissus conjonctifs. Ils s'organisent en réseau à travers le derme par de longs et fins filaments cytoplasmiques.

Ils peuvent répondre à différentes stimulations et en conséquence se multiplier, augmenter la synthèse de MEC, produire des médiateurs de l'inflammation et/ou de la réponse immunitaire, ou encore se transformer en cellules contractiles : les myofibroblastes.

Les lobules graisseux de l'hypoderme sont constitués par les adipocytes.

Des macrophages, des cellules dendritiques dermiques (dDCs) et des mastocytes (MCs) peuplent également le derme et sont responsables de la défense immunitaire cutanée.

1.3.3) Organisation vasculaire et lymphatique

La vascularisation du derme et de l'hypoderme est très importante puisqu'elle permet d'apporter les éléments nutritifs nécessaires à l'ensemble de ses structures.

De plus ces réseaux veineux et artériels sont les portes d'entrées et de sorties pour toutes les cellules mobiles et les molécules qui transitent à travers le derme et l'épiderme.

Tous les trafics cellulaires de la peau sont coordonnés au niveau du derme.

Les artères s'anastomosent en 3 réseaux parallèles à la surface cutanée. Les artères, abordant le tégument, forment un premier réseau anastomotique, d'où partent perpendiculairement des branches, qui cheminent dans les septa. Ces branches forment des collatérales qui vont alimenter les lobules graisseux et les annexes de l'hypoderme.

Elles se réunissent dans la partie profonde du derme réticulaire pour former un second réseau parallèle au premier et à la surface de la peau. Les branches d'artéioles qui sont émises alimentent les annexes cutanées et le derme réticulaire puis se rejoignent pour former le troisième réseau anastomosé à la jonction derme papillaire-derme réticulaire. Les capillaires qui partent de ce réseau gagnent les papilles dermiques et permettront les échanges entre le compartiment vasculaire et l'épiderme.

Le réseau veineux est le miroir du réseau artériel.

Les lymphatiques naissent au sommet des papilles dermiques et suivent le réseau veineux.



1.4) Les annexes cutanées

Les annexes cutanées regroupent les glandes cutanées et les phanères.

Les phanères comportent les poils et les ongles.

Les glandes cutanées sont réparties en glandes sudoripares apocrines, glandes sudoripares eccrines et glandes sébacées.

Les glandes sébacées sont le plus souvent annexées aux poils formant le follicule pilo-sébacé. Les glandes apocrines sont parfois annexées à un follicule pilo-sébacé alors que les glandes eccrines sont toujours indépendantes des poils.

1.4.1) *Les follicules pilo-sébacés*

Les follicules pilo-sébacés se répartissent en nombre variable sur toute la surface de la peau sauf au niveau des zones glabres (plante des pieds, paume des mains, lèvre...).

Ils sont constitués du poil et de sa gaine, du muscle arrecteur et de la glande sébacée. Chaque poil dérive d'une invagination tubulaire de l'épiderme qui s'étend profondément dans le derme. A son extrémité profonde, l'invagination épidermique se renfle pour former le bulbe pileux.

Les glandes sébacées sont des glandes exocrines tubulo-alvéolaires dont la portion sécrétrice est située dans le derme. Leur produit de sécrétion, le sébum, est lipidique. Il est déversé dans le canal excréteur de la glande sébacée puis le conduit pilo-sébacé.

1.4.2) *Les glandes sudoripares apocrines*

Les glandes sudoripares apocrines sont situées dans des régions déterminées (creux axillaire, pubis, scrotum...) et sont toujours annexées à un follicule pilo-sébacé. Elles sont constituées d'une portion sécrétrice située dans l'hypoderme et d'un canal excréteur qui débouche dans le conduit pilo-sébacé en aval de la glande sébacée.

Leur produit de sécrétion est gras et alcalin et est sécrété sur un mode apocrine (élimination par le pôle apical de la cellule).

1.4.3) *Les glandes sudoripares eccrines*

Les glandes sudoripares eccrines ou glandes sudorales sont réparties sur toute la surface de la peau mais sont plus abondantes au niveau de la plante des pieds, paume des mains, du dos et du cuir chevelu.

Elles élaborent la sueur, liquide aqueux et incolore.

Ce sont des glandes exocrines tubuleuses simples pelotonnées. Leur portion sécrétrice prend son origine dans le derme profond voir dans l'hypoderme superficiel. Le canal excréteur chemine dans le derme perpendiculairement à la surface cutanée puis traverse l'épiderme pour déboucher par un pore à la surface de la peau.



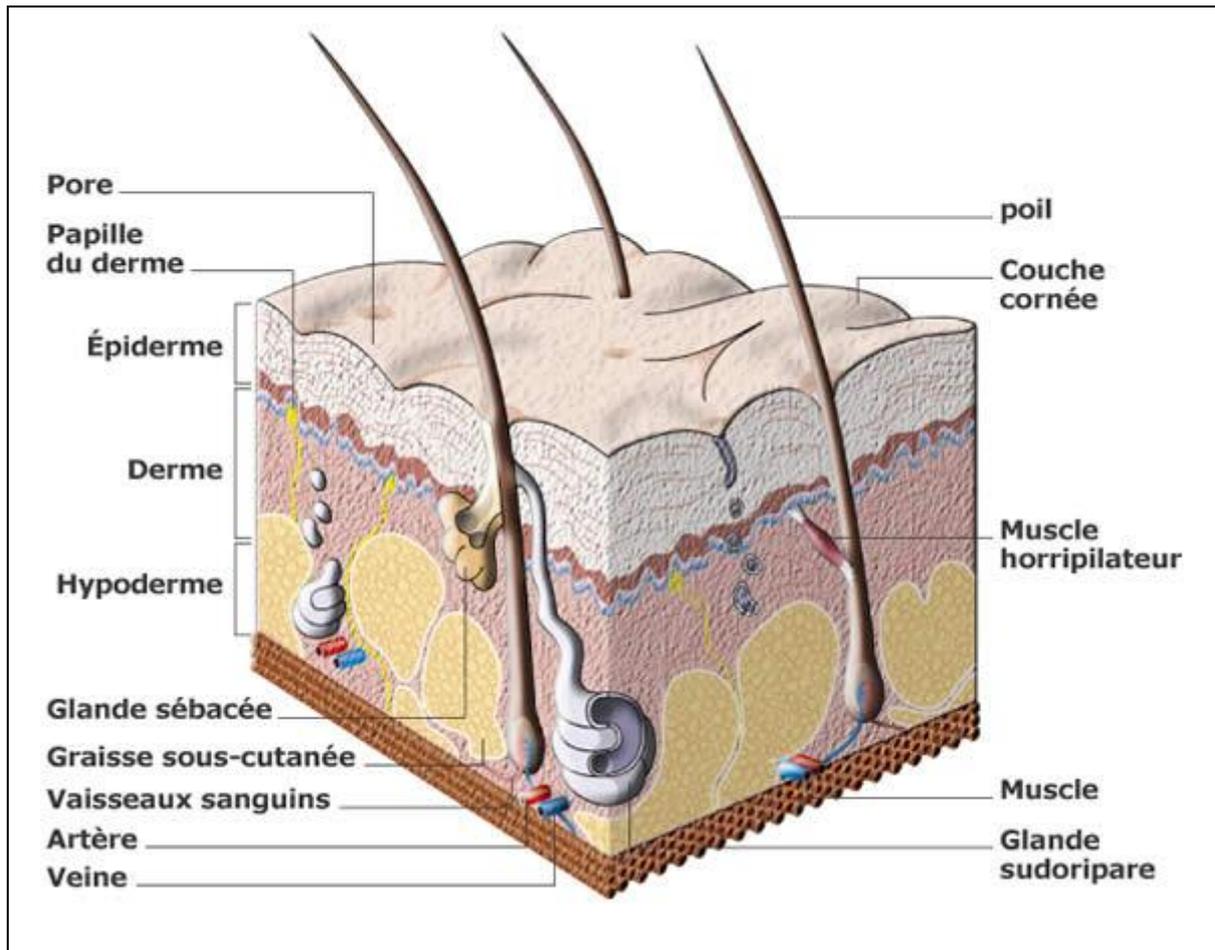


Figure 1: Les structures principales de la peau.



2. Eléments essentiels de la barrière immunitaire cutanée : le Système Immunitaire Cutané (SIC)

2.1) Les cellules résidentes de l'épiderme

2.1.1) Les kératinocytes (KRTs)

En plus de leur rôle dans la protection mécanique de la peau, les kératinocytes (KRTs) constituent une défense immunologique toute aussi importante. Ils sont, pour cela, pourvus de tout un arsenal (cf tableau 1) de cytokines, de chimiokines et de récepteurs immuns qui leurs permettent de moduler l'environnement chimique et cellulaire de la peau dans les conditions homéostatiques et dans les conditions inflammatoires.

Dans les conditions normales, certaines cytokines et chimiokines sont synthétisées de façon constitutives et en très faible quantité par les KRTs, comme IL-1 α (Interleukine-1 α), TNF- α (Tumor Necrosis Factor- α), IL-6, G-CSF (Granulocyte-Colony Stimulating Factor) et TGF- β (Transforming Growth Factor- β). Après stimulation, ils vont moduler la synthèse de ces molécules constitutives et entamer l'expression d'autres molécules inflammatoires représentant le point de départ des inflammations cutanées.

Dans les désordres allergiques cutanés, c'est l'activité pro-inflammatoire des KRTs qui sert à initier et à amplifier la réponse locale immunitaire.

2.1.1.1) Les kératinocytes sont des cellules pro-inflammatoires

Parmi les cytokines produites par les KRTs, ce sont les cytokines dites primaires (IL-1 α IL-1 β et TNF- α) qui sont les plus importantes pour activer les mécanismes d'engagement de la réponse inflammatoire cutanée (activation des cellules adjacentes, activation des DCs, libération de facteurs chimiotactiques, expression de molécules d'adhésion).

Dans la peau saine, les KRTs synthétisent du pro-IL-1 α et pro-IL-1 β , qu'ils stockent dans le milieu intracellulaire mais ils ne peuvent les sécréter sous leur forme active. Après stimulation, le pro-IL-1 β sera clivé et libéré sous sa forme active IL-1 β par l'intermédiaire de l'inflammasome (Cf Partie II.B. 1.1.3)) (Watanabe et al. 2007). La régulation de la production d'IL-1 α est moins connue mais son rôle dans l'inflammation cutanée a été établi chez des souris transgéniques, sur-exprimant l'IL-1 α et qui développent des inflammations cutanées spontanées (Groves et al. 1995).

L'induction locale de l'inflammation par l'IL-1, dépend de la balance entre les agonistes (IL-1 α et β , caspase-1, et le récepteur agoniste à l'IL-1 : IL-1RI) et les antagonistes (IL-1Ra et le récepteur antagoniste IL-1RII). Chacune de ces molécules peut être produites par les KRTs et les autres cellules résidentes de la peau, régulant ainsi la réponse inflammatoire cutanée.



De nouveaux membres de la famille des cytokines IL-1 continuent d'être découverts et semblent jouer un rôle dans les mécanismes inflammatoires cutanés. C'est le cas de l'IL-18, qui est présent sous sa forme inactive pro-IL-18 dans les KRTs. De la même façon que l'IL-1 β , la forme active de cette cytokine est sécrétée à la suite de l'activation de l'inflammasome et de la caspase 1 (Martinon et al 2009). La synthèse par les KRTs est augmentée lors d'une stimulation par un sensibilisant de contact comme le nickel ou le trinitrochlorobenzène. La production de TNF- α peut être induite rapidement par les KRTs en réponse à diverses stimulations comme les UVs ou les allergènes de contact (Köck et al. 1990).

Le Thymic Stromal Lymphopoietin (TSLP) est une cytokine synthétisée en grande quantité par les KRTs, notamment par les KRTs des lésions de Dermatite Atopique (DA). Le TSLP favorise la sensibilisation allergique cutanée et permettrait d'orienter la polarisation des cellules T naïves en cellules Th2 (T helpers 2) inflammatoires (Ito et al. 2005).

2.1.1.2) Les kératinocytes organisent le trafic cellulaire

Les KRTs sont une source importante de chimiokines, ce qui leur permet de moduler la réponse immunitaire en attirant différents types cellulaires dans la peau (cf tableau 2)

En exprimant le CC-chemokine ligand 20 (CCL20), le CXC-chemokine ligand 9 (CXCL9), CXCL10 et CXCL11, les kératinocytes peuvent attirer les cellules T dans l'épiderme durant les processus inflammatoires.

L'expression du CCL20 permet également de réguler le trafic des précurseurs des cellules de Langerhans (LCs) au niveau de l'épiderme (Dieu-Nosjean et al. 2000).

Le CCL20 est produit de façon constitutive par les kératinocytes et sa synthèse est augmentée par l'induction de lésions de l'épiderme (Schmuth et al. 2002).

Le CCL5 semble être produit par les kératinocytes basaux dans la DA, et cela serait responsable de l'accumulation des lymphocytes Th1 dans la phase chronique de la maladie.

La E-cadhérine exprimée par les KRTs, permet aux autres cellules immunitaires en homéostasie et lors des processus inflammatoires, de se déplacer dans l'épiderme.

C'est le cas des LCs qui quittent l'épiderme lors de leur maturation, par la perte de la liaison E-cadhérine-E-cadhérine.

Les kératinocytes activés peuvent également exprimer la molécule d'adhésion ICAM-1 (InterCellular Adhesion Molecule-1), sous l'influence du de l'IFN- γ (Interferon- γ) et du TNF- α , permettant le trafic des LT dans l'épiderme de peaux inflammées (Singer et al. 1989).



2.1.1.3) Les kératinocytes sont des cellules présentatrices d'antigènes (CPAs) non professionnelles

Les KRTs comme toutes les cellules cutanées peuvent exprimer le CMH-I (Complexe Majeur d'Histocompatibilité-I) constitutivement et, des études ont montré que, sous l'influence de l'IFN- γ , l'expression du CMH-II pouvait être induite in vitro (Nickoloff et al. 1994).

Les KRTs sont des cellules fixes et elles ne peuvent pas migrer de l'épiderme vers les nodules lymphatiques périphériques pour y activer les LT naïfs, cela étant une caractéristique propre aux cellules présentatrices d'antigènes (CPAs) professionnelles.

Cependant, il a été montré qu'elles étaient capables de présenter un antigène spécifique aux cellules CD4+ mémoires, présentes dans la peau, par l'intermédiaire du CMH-II ; et internaliser un peptide exogène pour le présenter aux cellules CD8+ spécifiques par l'intermédiaire du CMH-I. Elles peuvent donc induire une rapide réponse effectrice par les cellules mémoires CD4+ et CD8+ spécifiques de l'antigène (Black et al. 1993).



Cytokines	Nomenclature	Cibles	Récepteurs
Cytokines primaires			
IL-1 α			IL-1RI, IL-1RII
IL-1 β			IL-1RI, IL-1RII
TNF- α			TNF-RI, TNF-RII
Chimiokines de type CXC			
IL-8	CXCL-8	Ne, LT, Ba, En	CXCR-8
GRO α	CXCL-1	Ne, Mel	CXCR-2
GRO β/γ	CXCL-2/3	Ne	CXCR-2
IP-10	CXCL-10	LT activés	CXCL-10
I-TAC	CXCL-11	LT activés	CXCR-3
Chimiokines de type CC			
MCP-1	CCL-2	Mo, Ba, LT mémoires, NK	CCR-2
MCP-4	CCL-13	Mo, Eo, LT	CCR-2, CCR-3
MIP-1 α	CCL-3	Mo, Ba, LT, NK, CD, Ne	CCR-1, CCR-5
MIP-1 β	CCL-4	Mo, LT, CD	CCR-1, CCR-5
RANTES	CCL-5	Mo, LT mémoires, Eo, Ba, CD, NK	CCR-1, CCR-3, CCR-5
MIP-3 α	CCL-20	LT, CD, Mo, Ba, Eo	CCR-6
Cytokines régulant l'immunité humorale			
IL-12			IL-12R
IL-18			IL-18R
Cytokines activant les Th2			
TSLP			
Cytokines activant les lymphocytes			
IL-6			IL-6R
IL-7			IL-7R
IL-15			IL-15R
Facteurs de croissance			
G-CSF			G-CSFR
M-CSF			M-CSFR
GM-CSF			GM-CSFR
PDGF			PDGF-R
TGF- α			TGF- α R
Cytokines immunosuppressives antagonistes			
IL-1ra			IL-1RI, IL-1RII
TGF- β			TGF- β R
IL-10			IL-10R
Interféron			
IFN- γ			IFN- γ R

Tableau 2 : Arsenal cytokinique des kératinocytes (D'après Williams et Kupper 1996 ; Samson et al. 1999 ; Bos et al.2004).



2.1.2) Les cellules de Langerhans (LCs) ou cellules dendritiques épidermiques

Les LCs sont les seules cellules dendritiques qui peuplent l'épiderme sain et non inflammatoire. Ce seront les premières CPAs à entrer en contact avec les allergènes présents à la surface de la peau.

Elles ont une origine hématopoïétique dépendante du TGF- β .

Les LCs forment un réseau dense de cellules sentinelles dans l'épiderme par l'intermédiaire de longues dendrites qui leur permettent d'établir des contacts entre elles et d'entourer les KRTs. Elles pourront ainsi détecter tous les antigènes qui traverseront la couche cornée.

La survie des LCs dans l'épiderme dépend en grande partie des KRTs. Les cytokines primaires IL-1 β et TNF- α , ainsi que le GM-CSF, produits par les KRTs sont indispensables à la survie et à la maturation des LCs (Ifor et Kupper 1996).

Les LCs expriment des récepteurs qui permettent leur caractérisation phénotypique : les lectine de type C Langerine (ou CD207) qui sont impliqués dans la formation cytoplasmique des granules de Birbeck ; et les récepteurs CD1a spécifique des antigènes glycolipidiques. Elles expriment également des molécules de surface communes à toutes les cellules dendritiques de la peau, le CMH de classe II et le CD45 (Gros et Novak 2012).

En réponse à un antigène local ou à un traumatisme, les LCs activées vont pouvoir quitter l'épiderme et migrer jusqu'aux ganglions drainants via la lymphe afférente. Tout au long de ce processus, les LCs subissent une maturation qui leur permettra de passer du stade de DC immature, spécialisée dans la capture antigénique, au stade de CPA mature, capable de présenter l'antigène et d'activer efficacement les LT naïfs.

Il a été montré que les LCs induisent préférentiellement la différenciation des cellules Th2 et peuvent cross-présenter les antigènes exogènes aux cellules T CD8+ (Klechevsky et al. 2008).

De ce fait, les LCs ont été pendant longtemps ciblées comme les cellules principalement impliquées dans l'induction des réactions d'hypersensibilité de contact.

Cependant des études ont montré que les LCs ne sont pas indispensables à l'induction de ce type de réaction et aurait, au contraire, un rôle dans la réduction de la réponse inflammatoire et dans la mise en place d'une réponse tolérogène face à un sensibilisant de contact (Kaplan et al. 2005 et 2008). Dans les modèles murins, ce serait une population de cellules dendritiques dermiques exprimant la langerin/CD207, qui serait impliquée dans la mise en place d'une sensibilisation face à un haptène (Flacher et al. 2010).

Une autre population de DC peut être présente dans l'épiderme, connu sous le nom de IDECs (Inflammatory Dendritic Epidermal cells). Elles sont présentes dans les peaux inflammatoires des patients atteints de Dermatite Atopique et se différencient des LCs par l'expression du Mannose Receptor MMR/CD206 (Wollenberg et al. 2002).



2.2) Les cellules résidentes du derme

2.2.1) *Les cellules dendritiques dermiques (dDCs)*

Le système immunitaire humain comprend deux types de DC : les cellules dendritiques myéloïdes (mDCs) et les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDCs).

Les pDCs sont présentes en faibles quantités dans la circulation sanguine et sont absentes du derme sain. Elles ne migrent dans la peau que lors de la mise en place d'une réaction inflammatoire.

Dans la peau normale non inflammatoire, ce sont les mDCs qui peuplent le derme et y sont présentes à l'état immature, on parle de dermal dendritic cells dDCs. Le marqueur des dDCs de la lignée myéloïdes est le CD11c.

Plusieurs sous-populations de dDCs existent chez l'homme et elles se différencient par l'expression de différentes molécules de surface notamment CD14, CD1a, BDCA (Blood Dendritic Cell Antigen) et le CD207 (langerine).

Les deux sous type de dDCs les plus fréquentes ont les caractéristiques phénotypiques décrites dans le tableau suivant ; on parle des sous-types CD11b+ DC-like et CD8 α + DC-like par comparaison avec les dDCs murines présentant les mêmes spécificités fonctionnelles.

Une nouvelle population de dDCs, assimilés aux LCs, a été mise en évidence. Elles se rapprochent des LCs par l'expression de la langerin/CD207 mais elles s'en différencient par l'expression de différents niveaux de molécules d'adhésions et de co-stimulations. Il semble que ces dDCs langerin+ jouent un rôle et contribuent à la mise en place des réactions d'hypersensibilités de contact, remettant en question l'implication des LCs dans ce type de réaction (Bursch et Kaplan 2007).

	CD11b+ DC-like	CD8α DC-like
Phénotype Humain	CD207- CD14+ BDCA1/CD1c+ CD11c+	CD207-CD14- CD1a+ BDCA3+/CD141+ CD11c+
Phénotype Murin	CD207- CD11b+ CD11c+	CD207+/- CD103+ ou CD8 α + CD11b- CD11+
Fonctions (2)	Activation LT CD4 Immunité humorale	Activation LT CD8 Cross-présentation

Tableau 3: Caractéristiques phénotypiques et fonctionnelles des deux sous-types principaux de dDCs humaines et murines (d'après « A unifying model of human and mouse DC subsets » ; Guilliams M. et al. 2010 ; (2) Klechevsky E., et al. 2008).



Les dDCs, sont comme les LCs, des CPAs professionnelles, qui une fois activées seront capables de présenter l'antigène et d'orienter la maturation des LT naïfs.

Les dDCs possèdent toute une batterie de récepteurs innés, les PRRs, qui leurs permettront de détecter des signaux de dangers provenant du derme ou des tissus sous-jacents. Elles se situent pour cela essentiellement dans la partie supérieure du derme proche de la JDE, prêtes à recevoir les messages d'alertes provenant de l'épiderme. Une plus faible proportion se trouve à proximité des capillaires dermiques.

Lors d'une sensibilisation par voie cutanée, l'activation se fera soit par contact direct avec l'allergène, ce qui dépend de l'état de la peau et de la capacité de l'allergène à traverser les strates épidermiques ; ou par l'exposition à des DAMPs (Danger Associated Molecular Patterns) et des cytokines pro-inflammatoires (comme les IL-1 ou le TNF- α) synthétisés par les LCs et les KRTs.

2.2.2) Les Macrophages

Les macrophages ne constituent pas une population homogène au sein du derme, et il existerait trois groupes avec une distribution anatomique distincte. Une population se situe près des vaisseaux sanguins, une seconde est associée aux vaisseaux lymphatiques et une troisième réside dans les espaces inter-vasculaires. Ces trois types de macrophages possèdent des propriétés morphologiques et phénotypiques qui leurs sont propres (Weber-Matthiesen 1990). Leurs rôles précis et respectifs dans l'homéostasie et les pathologies cutanées restent encore à définir.

Les macrophages dérivent des monocytes circulants, cela est surtout vrai pour les macrophages recrutés lors des processus inflammatoires. La grande majorité des macrophages résidents des tissus semble avoir une origine pré-natale, à partir de progéniteurs provenant du sac vitellin embryonnaire ou plus tardivement de précurseurs monocytaires provenant du foie fœtal. Dans la peau saine, ils seraient capables, dans certaines conditions, de s'auto-renouveler indépendamment des monocytes circulants (Schulz et al. 2012 ; Hashimoto et al. 2013).

Les macrophages sont les cellules phagocytaires par excellence et sont des CPAs occasionnelles. Ils sont caractérisés par des marqueurs de surface CD14, CD68, CD45.

Ils sont équipés par une vaste panoplie de PRRS (Pattern Recognition Receptors) (cf Partie II.B.1.1)) leurs permettant de détecter tous les signaux d'alertes présents dans leur environnement.

Ils possèdent de nombreux récepteurs membranaires, autres que les PRRs, leurs permettant de détecter les médiateurs solubles et d'établir des contacts directs avec les autres cellules, c'est le cas avec les LT notamment (ICAM, CMH I et II).

Ils produisent de nombreuses molécules affectant les tissus qui l'entourent, à l'homéostasie (facteurs de croissances) ou lors de processus pathologiques comme les allergies (IL-1, prostaglandines, leucotriènes).

En réponse à un stimulus, ils peuvent produire une variété de cytokines pro-inflammatoires et de chimiokines, jouant un rôle important dans le recrutement et l'activation cellulaire lors de processus inflammatoires.



Les macrophages peuvent être classés en deux classes fonctionnelles, M1 (classiquement activé) et M2 (alternativement activé) en fonction de leur rôle et des cytokines nécessaires à leur activation. Cette polarisation dépend de leur réponse envers l'IFN- γ , l'activation des PRRs et les cytokines IL-4 et IL-13. Dans les allergies cutanées les deux classes de macrophages semblent impliquées, les macrophages M1 produisant des cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 et les macrophages M2, stimulés par l'IL-4, orientant la réponse allergique vers une réponse de type Th2 (Sica et Mantovani 2012).

2.2.3) Les mastocytes (MCs)

Les MCs sont présents en très grand nombre dans le derme, autour des vaisseaux sanguins, des vaisseaux lymphatiques et des fibres nerveuses.

Les MCs sont définis principalement par deux récepteurs de surface, elles sont KIT+/CD117 (récepteur au SCF : Stem Cell Factor) et Fc ϵ RI+ (récepteur de haute affinité pour les immunoglobulines (Ig) E).

Les médiateurs produits par les MCs sont divisés en (1) médiateurs préformés, (2) médiateurs lipidiques et (3) les cytokines et chimiokines (Cf Tableau 4). Certains médiateurs appartiennent à une ou plusieurs catégories. Le TNF- α par exemple, cytokines majeures des MCs entrent dans les catégories 1 et 3.

Lorsque la MC est activée, les granules préformés fusionnent avec la membrane plasmique et déversent leurs contenus dans le milieu extracellulaire en seulement quelques minutes.

Les MCs sont plus connues pour leur rôle de cellules effectrices dans les réponses immunitaires Th2, incluant les pathologies inflammatoires allergiques. Dans ce type de réactions, elles sont activées par la liaison entre le complexe IgE/allergène et les récepteurs Fc ϵ RI présents à leur surface, induisant la libération des médiateurs et l'inflammation des tissus.

Elles ne sont pas seulement impliquées dans les mécanismes effecteurs mais contribuent également, directement ou indirectement, à la sensibilisation allergique.

La sécrétion des médiateurs peut être directement activée par différents stimulus indépendants des IgE. L'activation via les différents PRRs (Cf Partie II.B.1.1)) présents à leurs surfaces, pourrait induire la sécrétion, par les MCs, de divers motifs cytokiniques et chimiokiniques activants les cellules environnantes.

Certains allergènes peuvent activer directement les MCs comme cela a été montré pour le pollen d'ambrosie. Cet allergène induit l'activation mitochondriale et la libération de ROS (Reactive Oxygen Species) par les MCs entraînant la libération d'amines bioactives (histamine et sérotonine) (Chodaczek et al. 2009).

Les MCs jouent un rôle important dans la phase de sensibilisation à un allergène de contact. Des études sur des souris déficientes en MCs montrent que leur absence dans le derme est associée à des défauts de migration des DCs vers les nodules lymphatiques (LNs) et que la réaction de contact est très diminuée. Les MCs permettraient de favoriser la migration des DCs ainsi que l'hypertrophie des vaisseaux lymphatiques drainants et la libération rapide d'histamine, entre autre, induirait l'augmentation de la perméabilité et du diamètre vasculaire (Dudeck et al. 2011).



Les MCs expriment le CMH-I et dans certaines conditions (présence d'IFN- γ notamment) le CMH-II, ainsi que le CD40, CD80 et CD86. Elles pourraient donc se comporter comme des CPAs et jouer un rôle dans la polarisation des LT (Wang et al. 1998).

Médiateurs préformés	
Histamine TNF- α Sérotonine Bradykinine Tryptase α Tryptase β Chymase Carboxypeptidases A Héparine Chondroïtine sulfate	
Médiateurs lipidiques	
Prostaglandines : PGD2, PGE2 Leucotriènes : LTB4, LTC4, LTD4, LTE4 PAF	
Cytokines et chimiokines	
Cytokines	Chimiokines
TNF- α IL- α et IL-1 β IL-3 IL-4 IL-5 IL-6 IL-10 IL-13 IFN- γ VPF/VEGF GM-CSF SCF	MIP-1 α /CCL3 MIP-1 β /CCL4 IL-8/CXCL8 RANTES/CCL5

Tableau 4: Les principaux médiateurs produits par les mastocytes (d'après Stone et al. 2010 ; Williams et Galli 2000).



2.3) Les autres cellules résidentes de la peau

2.3.1) Les fibroblastes (FBs)

Les fibroblastes (FBs) dermiques ne sont pas considérés traditionnellement comme des composants du SIC. Cependant il a été montré des échanges entre les FBs et les cellules immunitaires résidentes permettant à la fois d'assurer l'homéostasie de la peau mais également la mise en place des réactions inflammatoires et allergiques.

Les FBs peuvent établir une communication avec les autres cellules par les cytokines et chimiokines qu'ils peuvent produire.

En réponse à la synthèse de cytokines primaires pro-inflammatoires, comme IL-1 α , par les KRTs, les FBs sont capables de produire des quantités importantes de cytokines secondaires telles IL-6. Ils peuvent également être une source importante de TNF- α . Ils jouent donc un rôle d'amplification important, en réponse aux cytokines originaires des KRTs (Williams et Kupper 1996).

2.3.2) Les cellules endothéliales (ECs) microvasculaires

Les cellules endothéliales (ECs) sont présentes uniquement dans le derme, l'épiderme étant totalement avascularisé.

Elles jouent le rôle important de portiers de la peau qui contrôlent les allées et venues des leucocytes. Ces déplacements sont permis par les échanges établis entre les molécules d'adhésion et leurs ligands exprimés par les cellules endothéliales et les leucocytes.

Les principales molécules d'adhésion exprimées par les ECs sont les E-selectin, P-selectin, ICAM-1, ICAM-2 et VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule-1). Certaines sont exprimées constitutivement, comme ICAM-2, mais la plupart sont induites en réponse aux médiateurs inflammatoires.

En dehors du rôle dans le déplacement des CPA et des cellules effectrices, les ECs auraient un rôle actif dans la mise en place des pathologies allergiques. En effet, elles expriment le CMH-I et sous l'effet de l'IFN- γ , elles peuvent également exprimer les molécules du CMH-II, leur conférant ainsi un rôle potentiel dans la présentation antigénique. Elles peuvent exprimer différents PRRs et sécréter une variété de cytokines (IL-1a, IL-1b, IL-6, IL-8, TNF-a...) et de chimiokines en réponse à une stimulation (Shoda et al. 2016).



Partie II : Mécanismes immunologiques de la sensibilisation par voie cutanée

A. De la pénétration cutanée de l'allergène à la phase de sensibilisation

La pénétration cutanée correspond au transfert d'une substance, via la peau, de l'environnement extérieur vers la circulation sanguine. C'est le résultat du passage d'une molécule à travers les différents compartiments de la peau (épiderme et derme) suivi par sa résorption dans les compartiments sanguins et/ou lymphatiques du derme papillaire ou réticulé.

De part sa structure, la peau limite ce phénomène de pénétration vis-à-vis de différentes substances mais reste cependant perméable à toutes. C'est seulement le degré de perméabilité qui va varier, notamment en fonction des propriétés de la molécule (Berard 2003).

1) Les voies de la pénétration cutanée

Pour pouvoir pénétrer la peau, un allergène ne pourra naturellement emprunter que deux voies. Une est dite trans-épidermique. Elle se fait à travers les différentes structures qui constituent la couche cornée ; l'autre se fait via les annexes cutanées. Elle est dite trans-annexielle.

Dans la plupart des cas, un allergène utilise conjointement ces deux voies.

1.1) Pénétration trans-épidermique

Il est nécessaire que l'allergène puisse traverser la couche cornée pour ensuite entrer en contact avec les cellules immunitaires de l'épiderme et du derme.

Le *Stratum corneum* est la couche de l'épiderme la plus difficile à pénétrer pour un allergène ; la traversée des couches plus profondes de la peau est plus rapide car elle constitue un milieu de diffusion aqueux et moins sélectif.

La diffusion dans le SC peut se faire par un passage trans-cellulaire, avec un transfert successif à travers les cellules et les espaces extra-cellulaires hydrophiles, ou par un passage inter-cellulaire dans le ciment hydrophobe.

Les molécules polaires transiteront par la voie trans-cellulaire ou le long des structures protéiques (kératine).

Les molécules non polaires atteindront les couches plus profondes de l'épiderme, solubilisées dans la matrice lipidique inter-cornéocytaire.



La diffusion à travers la peau est un mécanisme passif. C'est donc le gradient de concentration de la substance combinée à son affinité pour un environnement lipophile ou hydrophile qui régit cette diffusion (Bo Nielsen et al. 2016).

Les molécules polaires peuvent donc transiter par les régions hydrophiles de la peau et les molécules non polaires par les zones hydrophobes.

1.2) Pénétration trans-annexielle

Les follicules pilo-sébacés et les glandes sudoripares sont des zones de faible résistance face à la pénétration des molécules. Ces annexes permettent un passage direct dans le derme où elles prennent leurs origines.

La voie folliculaire a toujours été considérée comme une voie de transfert plus rapide des molécules à travers la peau et surtout pour les substances qui ont des difficultés à diffuser dans la couche cornée (Schaefer et Lademann 2001).

Le conduit des glandes sébacées est très étroit et ne permet guère le passage de substances, qui seraient de plus repoussées par la sueur. Cette voie de pénétration n'est pas à négliger mais reste contestée

2) Pénétration des allergènes protéiques et non protéiques

2.1) Pénétration cutanée des molécules non-protéiques

Les allergènes non protéiques de faible poids moléculaire (PM), également nommés haptènes, ne peuvent être immunogènes qu'à la suite de l'établissement de liaison covalente ou non avec des fonctions amino-acides de protéines épidermiques. Ils sont le plus souvent responsables des dermatites allergiques de contact (DAC).

Les métaux ne se lient pas de manière covalente mais établissent des interactions faibles avec les acides aminés des protéines cutanées. Par exemple, l'ion nickel Ni²⁺, un des allergènes les plus communs dans le déclenchement de dermatite allergique de contact, peut activer directement les cellules dendritiques cutanées via les TLR4 (récepteur des lipopolysaccharides bactériens) (Cf Partie II.B.1.1.1)). Les ions Ni²⁺ interagissent avec trois histidines (H431, H456, H458) identifiées sur l'ectodomaine des TLR4 humains, ce qui déclenche la dimérisation et l'activation des TLR4 (Raghavan 2012 ; Oblak 2015).

Les haptènes étant de faible PM (le plus souvent < 10kD), leur pénétration dépend avant tout de leur polarité et de leur capacité à interagir avec les protéines.

Certaines molécules sont présentes sous forme de pro-haptènes ou de pré-haptènes qui doivent être métabolisés, respectivement dans la peau (transformation métabolique) et sur la peau (transformation abiotique), pour donner des haptènes capables d'interagir avec des protéines endogènes.



La nécessité de la métabolisation des pro-haptènes en haptènes est prouvée par le modèle murin du diméthylbenzanthracène (DMBA), un hydrocarbure polycyclique aromatique. Les DAC au DMBA ne surviennent que chez les souris qui sont capables de le métaboliser (Anderson et al. 1995).

Cette observation permet de mettre en évidence que le métabolisme cutané est une étape aussi importante que la pénétration de la substance, dans le développement de la sensibilisation allergique.

La grande majorité des haptènes sont des molécules électrophiles qui interagissent avec les résidus nucléophiles des protéines cutanées. Si bien que les termes « haptènes » et « pro-haptènes » pourraient être remplacés par les termes « électrophiles » et « pro-électrophiles ». Cette nouvelle classification des molécules sensibilisantes prendrait en compte leur mode d'action expliquant le mécanisme de la sensibilisation (Aptula et al. 2007). Le fait qu'un haptène puisse sensibiliser un individu à développer ou non une allergie de contact dépend de sa capacité à diffuser à travers la couche cornée, mais aussi et avant tout, de son habilité à interagir avec les protéines endogènes et ainsi d'induire d'importantes modifications dans sa structure physique et chimique.

Le processus de pénétration est plus compliqué pour les plus grosses molécules protéiques.

2.2) Pénétration cutanée des molécules protéiques

Il a été, pendant longtemps, considéré comme impossible pour une molécule protéique (molécule de haut PM) de pénétrer à travers une peau normale.

Cependant les observations cliniques d'urticaire et d'eczéma, comme les urticaires de contact au latex par exemple, démontrent la capacité des protéines à traverser la peau.

On montre de plus qu'un simple contact cutané peut entraîner des effets systémiques graves (choc anaphylactique, œdème de Quincke) chez un individu sensibilisé.

Certains allergènes protéiques sont doués d'activités enzymatiques (protéases, lyases, chitinases...) et se serait ces activités enzymatiques qui leur permettraient un passage plus aisé à travers les épithéliums.

Par exemple, les allergènes de l'acarien *Dermatophagoides pteronyssinus* (Der p), qui sont contenus dans ses faeces, peuvent être responsables d'une réponse allergique par un contact direct avec la peau.

Der p1 possède une activité cystéine protéase, dont les cibles moléculaires sont les occludines des TJs épidermiques. Cet allergène est donc capable de favoriser sa pénétration ainsi que celle d'autre protéine par la dénaturation de la barrière cutanée et facilite ainsi le contact avec les CPA.

Der p9 peut induire la production de cytokines pro-inflammatoires par les cellules épithéliales (Platt-mills et Woodfolk 2011).

Ces observations suggèrent donc que la présence dans l'environnement, de protéines à action enzymatique capables d'altérer la barrière cutanée, permet de promouvoir la pénétration de ces protéines mais également d'autres protéines de l'environnement. Cela inclut celles qui sont dénuées d'activité allergénique ou enzymatique en elles-mêmes.



3) Autres facteurs de pénétration à travers la peau

3.1) Structure physico-chimique de l'allergène

Les deux paramètres qui gouvernent la pénétration sont la taille de la molécule (poids moléculaires) et sa polarité car ils sont déterminants pour le passage à travers la barrière cornée.

La concentration de la substance à la surface de la peau et la durée de contact sont des facteurs impliqués.

La vitesse à laquelle une substance pénètre la peau dépend de la différence entre sa concentration à la surface et dans la peau, et de la longueur du trajet emprunté par la molécule (trans-cellulaire ou inter-cellulaire).

Les interactions de la substance avec d'autres molécules cutanées durant son trajet peuvent retarder également la pénétration.

L'allergène peut être lié à un véhicule ou à un agent de pénétration, favorisant le shunt de la barrière cornée (Berard 2003).

3.2) Structure de la peau

De nombreux facteurs liés à la structure de la peau vont également entrer en compte:

- l'activité métabolique des enzymes cutanées est un facteur d'absorption important notamment pour les allergènes non protéiques ;
- les variabilités anatomiques des zones de pénétration : elles peuvent être reliées à des différences dans la structure de la couche cornée (teneur en lipides, taille des cornéocytes, épaisseur de la couche cornée, présence et en quelles quantités des annexes cutanées). La peau des paupières offre une plus grande perméabilité que les zones de peau palmo-plantaires par exemple ;
- l'hydratation cutanée : c'est un paramètre prépondérant dans l'absorption cutanée. La teneur en eau de la peau est en moyenne de 5 à 15 % mais elle peut être augmentée jusqu'à 50% par la présence d'une structure occlusive (vêtement, pansement). Le degré d'hydratation de la peau modifie la cinétique de pénétration en augmentant la surface de contact et selon la solubilité de la molécule favorise ou non l'absorption ;
- l'âge : en fonction de l'âge, la peau peut être plus ou moins hydratée, d'une épaisseur variable, ou d'une teneur en lipides plus ou moins importantes ;
- les pathologies cutanées : une peau lésée ou altérée à la suite de dermatoses ou par des anomalies génétiques est une voie facile d'accès pour différentes molécules potentiellement allergéniques (cf Partie III).



B. Sensibilisation allergique : rencontre entre le système immunitaire inné et l'immunité adaptative

1) VOIE DE L'IMMUNITE INNEE

1.1) Activation des cellules immunitaires dermiques et/ou épidermiques

Toutes les cellules de la barrière épithéliale et les cellules de l'immunité innée résidentes de la peau, expriment des récepteurs de surface ou intra-cellulaires, les « Pattern Recognition Receptors » (PRRs).

C'est par l'intermédiaire de ces récepteurs qu'elles sont capables de reconnaître et d'interagir avec des motifs moléculaires spécifiques de l'allergène. Les principaux motifs antigéniques sont regroupés sous les appellations de DAMP (Danger Associated Molecular Pattern) et PAMP (Pathogen Associated Molecular Pattern).

Les DAMPs sont des molécules du soi qui peuvent être libérées durant une nécrose cellulaire, cela comprend par exemple des protéines, des acides nucléiques ou des glycosaminoglycanes ; alors que les PAMPs sont des motifs antigéniques spécifiques exprimés par les bactéries, les virus, les parasites ou les champignons.

Les allergènes miment donc une infection en déclenchant une réponse immunitaire innée via les PRRs, et induisant ainsi une réponse inflammatoire stérile (Martin et al, 2012).

1.1.1) *Activation via les Toll-Like Receptors (TLRs)*

Les cellules de l'immunité innée peuvent exprimer différents type de PRRs parmi lesquels on peut citer les Toll-Like Receptors (TLR), les C-type lectins receptors (CLRs) dont les Mannose Receptors (MR) et les Dendritic Cell-Specific Intercellular adhesion molecule-3-Grabbing Non integrin Receptor (DC-SIGNR) ; et les nucleotide-binding oligomerization domain (NOD)-Like Receptors (NLRs).

1.1.1.1) La famille des TLRs

Les TLRs sont les PRRs les plus étudiés à l'heure actuelle et il en a été identifié dix chez l'homme (TLR1-10). Le TLR10 a été identifié sur les kératinocytes humains mais sa fonction n'est pas encore connue.

Chaque TLR reconnaît un PAMP distinct et leur fonction primaire est la reconnaissance de ces molécules pathogéniques et l'activation ultérieure de la réponse immunitaire innée.



Ce sont des protéines transmembranaires constituées de trois domaines : un ectodomaine riche en leucine qui reconnaît les PAMPs, un domaine transmembranaire, et un domaine cytoplasmique Toll-IL-1 receptor (TIR) impliqué dans la transduction du signal d'activation. Certains TLRs sont localisés à la surface cellulaire (TLR1, 2, 4 et 6) et sont internalisés dans des phagosomes après une interaction avec leur ligand. D'autres sont situés dans des compartiments intracellulaires comme le réticulum endoplasmique et les endosomes (TLR3, 7, 8, 9) (Cf Figure 2).

Une fois qu'un TLR est activé par son ligand, le domaine TIR interagit avec une molécule adaptatrice. Les deux molécules les plus fréquemment impliqués sont le MyD88 (Myeloid differentiation factor-88) et le TRIF (Toll-IL-1R domain containing adaptor inducing interferon- β), donnant les deux voies principales de signalisation et de transduction du signal des TLRs.

Les deux voies amènent à l'activation de facteur de transcription NF- κ B (Nuclear Factor- κ B), IRF-3 (Interferon Regulatory Factor-3) et MAPKs (Mitogen Activated Protein Kinases) et ainsi à l'induction de la production de cytokines pro-inflammatoires et d'IFN- β .

La voie dépendante du MyD88 (TLR1, 2, 6, 4, 7, 8 et 9) induit la production cellulaire de cytokines comme le TNF- α , IL-1, IL-6, et IL-12, de chimiokines comme IL-8 et MIP2, l'augmentation de l'expression de molécules de co-stimulation telle que CD40, CD80, CD86 et l'augmentation de la production de molécules d'adhésion telle qu'ICAM-1.

La voie de signalisation dépendante de la protéine TRIF (TLR3 et 4) amène essentiellement à la production d'IFN de type 1 (IFN α/β).

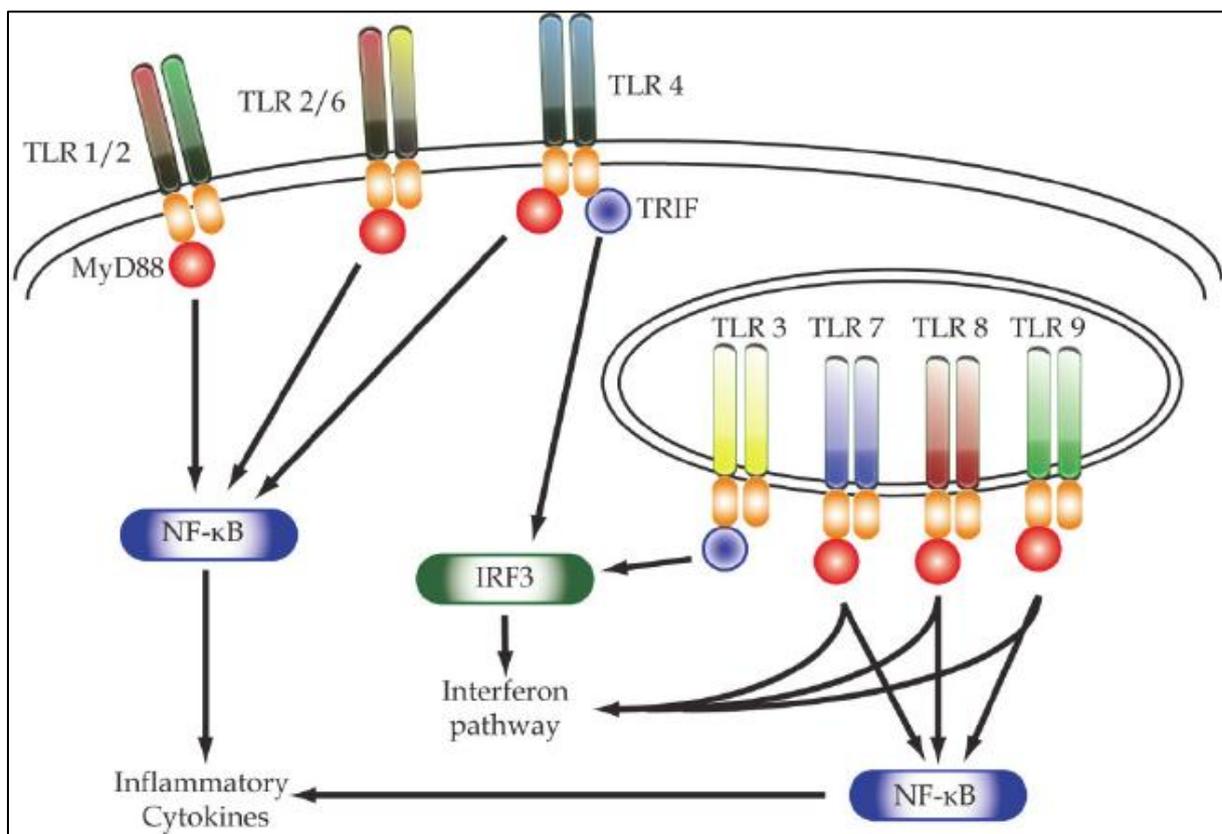


Figure 2 : Localisation des TLRs et de leurs voies de signalisation (Boehme and Compton, 2004).



1.1.1.2) Expression des TLRs dans le SIC

Dans la peau humaine, les TLRs peuvent être exprimés par différents types cellulaires allant des cellules de l'épiderme aux cellules du tissu adipeux.

Chacune de ces cellules exprime des TLRs distincts et contribue donc à la réponse immunitaire cutanée.

Les TLRs ont été décrits sur les KRTs et les LCs dans l'épiderme, sur les macrophages, les DCs et les mastocytes du derme, sur les cellules endothéliales et sur les fibroblastes et les adipocytes.

Il est difficile d'établir la distribution cellulaire précise de chaque TLR car elle peut varier en fonction de l'état d'activation et de différenciation de la cellule.

Cependant, il a été montré que les KRTs expriment les TLRs 1 à 6 et les TLRs 9 et 10. Les LCs peuvent exprimer tous les TLRs et plus particulièrement les TLRs 1, 2, 3, 5, 6 et 10.

	Kératinocytes (1)	Cellules de Langerhans (2)	Mastocytes (1)	Cellules dendritiques (3)		Macrophages (1)
				dDC	pDC	
TLR-1	+	+	+	+	-	+
TLR-2	+	+	+	+	-	+
TLR-3	+	+	+	-	-	+/-
TLR-4	+	-	+	+	-	+
TLR-5	+	+	+	+	-	+
TLR-6	+	+	+	+	-	+/-
TLR-7	-	-	+	-	+	+/-
TLR-8	-	-	-	+	-	+
TLR-9	+	-	+	-	+	+/-
TLR-10	+	+	-	+	-	+/-

Tableau 5 : Expression des TLRs par les principales cellules cutanées ((1) Miller et Modlin, 2007 ; (2) Flacher et al 2006 ; (3) Gros et Novak 2012)

1.1.1.3) Le rôle des TLRs dans la sensibilisation cutanée

L'importance des TLRs dans la sensibilisation cutanée a été montrée *in vivo* par des modèles murins déficients en certains TLRs. Ces souris sont exposées à différents sensibilisants cutanés et la réponse d'hypersensibilité de contact est mesurée par l'importance du gonflement de l'oreille.

Les souris déficientes en TLR2 montrent un gonflement réduit de l'oreille et l'absence combinée des TLR2 et TLR4 a pour conséquence une absence totale de gonflement. Ceci indique que les deux récepteurs sont requis pour l'induction complète de la sensibilisation.



D'autre évidence de l'importance des TLRs dans le processus de sensibilisation cutanée ont été montré pour le nickel, un des sensibilisants les plus fréquent. Le nickel, par interaction avec les résidus histidines, peut activer directement les TLR4 humains.

Ces données montrent que les TLR2 et TLR4 notamment, jouent un rôle important dans l'assemblage d'une réponse immunitaire complète face à un sensibilisant cutané.

1.1.2) Activation via les C-type Lectins Receptors (CLRs)

Les CLRs jouent un rôle clé dans la capture des antigènes, essentiellement des glyco-antigènes, et dans l'activation des DCs. Un certain nombre d'entre eux, incluant les MR, DC-SIGN et Dectin-2 ont récemment montré une activité de récepteur pour les allergènes (Salazar et al. 2013).

De nombreux CLRs sont exprimés abondamment à la surface des DCs et des macrophages. La reconnaissance de l'antigène par les CLRs, a pour conséquence son internalisation, sa dégradation et sa présentation par les molécules du CMH.

1.1.2.1) Structure des CLRs

Les CLRs qui ont une fonction de PRRs, sont des récepteurs protéiques transmembranaires Ca²⁺ dépendant, ayant en commun un domaine extracellulaire, dit CRD (Carbohydrate Recognition Domain) qui reconnaît essentiellement les résidus carbohydrates antigéniques.

Ils se divisent en deux groupes : (1) les CLRs de groupe I appartenant à la famille des récepteurs de mannose et comprenant le Mannose Receptor (MMR/CD206) et le DEC-205/CD205 ; (2) les CLRs de groupe II ou récepteurs de la famille des asialoglycoprotéines, famille plus nombreuse, incluant les DC-associated C-type lectin 1 et 2 (Dectin-1 et 2), le Dendritic Cell Immuno-Receptors (DCIR), le récepteur langerin/CD207 et le DC-specific ICAM3-grabbing non-integrin (DC-SIGN).

L'activation des CLRs amène à la mise en place de processus de signalisations intracellulaires qui aboutissent à des réponses immunitaires variées. Ces voies de signalisations sont complexes et dépendent de la diaphonie avec les autres PRRs, avec les voies de signalisations spécifiques du ligand et avec le sous-type de DCs engagés.

1.1.2.2) Expression des CLRs dans le SIC

En plus de leur rôle dans la capture de l'allergène, les CLRs permettent la reconnaissance des DCs en fonction de la panoplie de ces récepteurs qu'elles expriment à leur surface. Cette expression peut varier avec l'état de maturité de la DC (Ebner et al. 2004).



Le DEC-205/CD205 semble être exprimé à la surface de toutes les DCs myéloïdes présentes dans la peau saine, ainsi que sur les DCs plasmocytoïdes. Pour les LCs, son expression est faible à l'état immature et il est surexprimé durant le processus de maturation.

Les LCs expriment également la langerine/CD207. Son implication fonctionnelle n'est pas encore entièrement connue mais c'est un composant moléculaire important des granules de Birbeck, organites caractéristiques des LCs. Bien que les granules de Birbeck disparaissent lors de la maturation des LCs, l'expression de la Langerine reste stable durant ce processus. Le DCIR (Dendritic Cell Immuno-Receptor) est un CLR présent sur les CPAs y compris les DCs. Son expression est réduite par les signaux qui déclenchent la maturation des DCs (Bates, Fournier et al. 1999).

Les dDCs sont équipées par un set de CLR différents en comparaison des LCs.

Elles sont définies par l'expression du DC-SIGN/CD209 et co-expriment les récepteurs de mannose (MMR)/CD206.

Malgré le fait que les CLR sont principalement exprimés par les DCs, les KRTs montrent l'expression de deux CLR : la dectin-1 et le KACL (Keratinocytes-Associated C-type Lectin) (Kuo et al. 2009).

	LC	dDC	pDC	Macrophage	KRT
CLR de groupe I					
MMR/CD206	+	+	-	+	ND*
DEC205/CD205	+	+	+	+	ND
CLR de groupe II					
Langerine/CD207	+	-	-	-	-
DCIR	+	+	+	+	ND
DC-SIGN/CD209	-	+	-	+	ND
Dectin-1	-	+	-	+	+
Dectin-2	+	+	+	+	ND
KACL	-	-	-	-	+

Tableau 6: Expression des principaux CLR à la surface des cellules du SIC (d'après Geijtenbeek et al. 2009 ; Gros et Novak 2012).

*ND : Non Documenté

1.1.2.3) Rôle des CLR dans la phase de sensibilisation

Les CLR sont importants pour la reconnaissance et la capture des antigènes glycosylés par les CPAs. Ils favorisent ainsi la présentation de ces antigènes via les CMH I et II.

De plus, des études récentes ont montré que l'activation de certains CLR pouvait également jouer un rôle dans la polarisation de la réponse cellulaire T.

L'activation des MMRs présents à la surface des DCs peut orienter la réponse allergique vers le développement d'une réponse Th2 (Royer et Emara 2010).

Les résidus fucoses peuvent directement stimuler les DC-SIGN des DCs et orienter également la réponse immunitaire vers une réaction allergique Th2 médiée (Gringhuis et al. 2014).



1.1.3) Activation via les NOD-Like Receptors (NLRs)

Les NOD-Like Receptors (NLRs) constituent une vaste famille de PRRs intra-cellulaires comprenant notamment les NOD (Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein) et les NLRPs (NOD-Like Receptor Proteins).

Ils jouent un rôle important dans la réponse immunitaire innée par la reconnaissance de divers PAMPs et DAMPs.

Pour cela, leur organisation générale comprend 1) une région C-terminale riche en LRR (Riche-Leucine Repeat) qui reconnaît les motifs particuliers des PAMPs ou DAMPs ; 2) un domaine central NOD ; et 3) un domaine N-terminal constitué de domaines d'interaction protéines-protéines tel que le domaine de recrutement des caspases (CARD) impliqués dans l'initiation de la signalisation.

Certains NLRPs forment un complexe multi-protéique nommé l'inflammasome qui contrôle l'activité d'une enzyme la caspase-1.

L'inflammasome le plus caractérisé et le plus souvent impliqué dans les dermatoses allergiques est l'inflammasome NLRP3. Son activation amène à la production de cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-18.

1.1.3.1) L'Inflammasome NLRP3

L'inflammasome NLRP3 est un complexe multi-protéique intra-cellulaire associant la protéine NLRP3, une protéine adaptatrice ASC (Apoptosis-associated Speck-like protein containing a Caspase recruitment domain), et la pro-caspase 1. L'assemblage de l'inflammasome induit l'activation de la caspase-1 qui clive la pro-IL-1 β et la pro-IL-18 en leurs formes actives et sécrétées IL-1 β et IL-18 (Figure 3).

Dans la peau, les kératinocytes et les cellules dérivant des monocytes (cellules dendritiques, LCs et macrophages) possèdent les composants moléculaires nécessaires à l'expression de l'inflammasome (Watanabe H. et al 2007).

Il a été ainsi établi la relation entre l'application d'agents sensibilisants sur la peau et l'établissement de réaction allergique de contact via la voie de l'inflammasome.



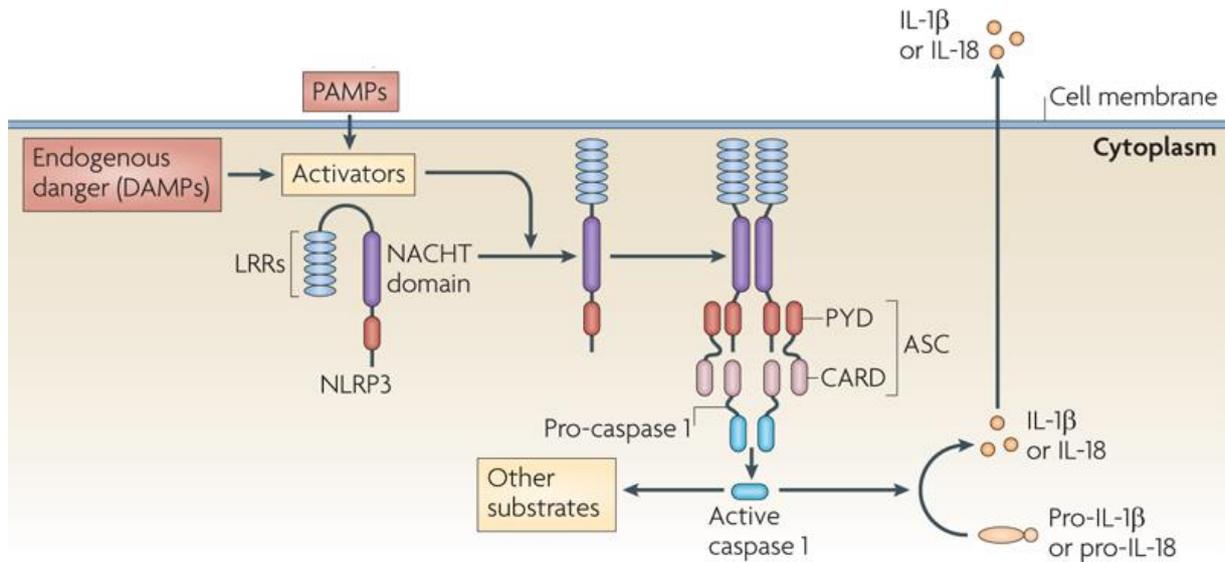


Figure 3 : Activation de l'inflammasome NLRP3 (d'après Tschopp et Schroder 2010). PYD : Pyrin Domain.

1.1.3.2) Le rôle des NLRs et de l'inflammasome dans la sensibilisation cutanée

Des souris déficientes en caspase-1 montrent un gonflement de l'oreille diminué par rapport à des souris de type sauvage.

De plus la migration des LCs se trouve affaiblie chez ces même souris déficientes en caspase-1, alors que leur maturation n'est pas altérée. La migration des LCs est restaurée lors de l'injection intra-dermique de IL-1 β , indiquant que ces souris produisent de l'IL-1 β seulement par la voie de l'inflammasome (Antonopoulos C. et al. 2001). L'IL-1 β produit par la voie de l'inflammasome joue un rôle prépondérant dans la migration des LCs vers les nodules lymphatiques.

Des expériences récentes ont démontrées que les allergènes acariens Derp1 peuvent activer la voie de l'inflammasome dans les kératinocytes.

Les Derp constituent des signaux de danger qui activent la caspase-1 et induisent la libération d'IL-1 et d'IL-18 par les KRTs (Dai X. et al. 2011).

Le NLRP3 inflammasome agit de façon à induire une inflammation en réponse à des allergènes de contact et semble impliqué dans la mise en place de dermatose allergique comme les DA et les DAC (Martin S.F. 2011 et Kuo et al. 2013)



1.1.4) Activation par les Reactive Oxygen Species (ROS)

Les ROS « Reactive Oxygen Species » sont définis comme des molécules dérivant de l'oxygène et considérées plus réactives que le di-oxygène (O₂), ce qui inclut l'hydroxyde d'hydrogène et les ions super-oxydes.

Certains allergènes de contact, par des processus encore très peu décrits, ont la capacité d'induire la production de ROS par les cellules cutanées (Figure 4).

Le stress oxydatif produit dans le milieu intra-cellulaire va conduire à la production de DAMPs tels que la production d'ATP (Adénosine Tri-Phosphate) ou la génération de molécules d'acide hyaluroniques de PM.

Les ROS peuvent dégrader l'acide hyaluronique de la matrice extra-cellulaire en fragments de plus faible PM (Agren UM, 1997). Ces fragments d'HA possèdent une activité pro-inflammatoire et, par interaction avec les TLRs et l'inflammasome peuvent induire l'activation de l'immunité innée.

Les molécules d'ATP seront capables d'activer l'inflammasome par liaison au récepteur purinergique P2X7.

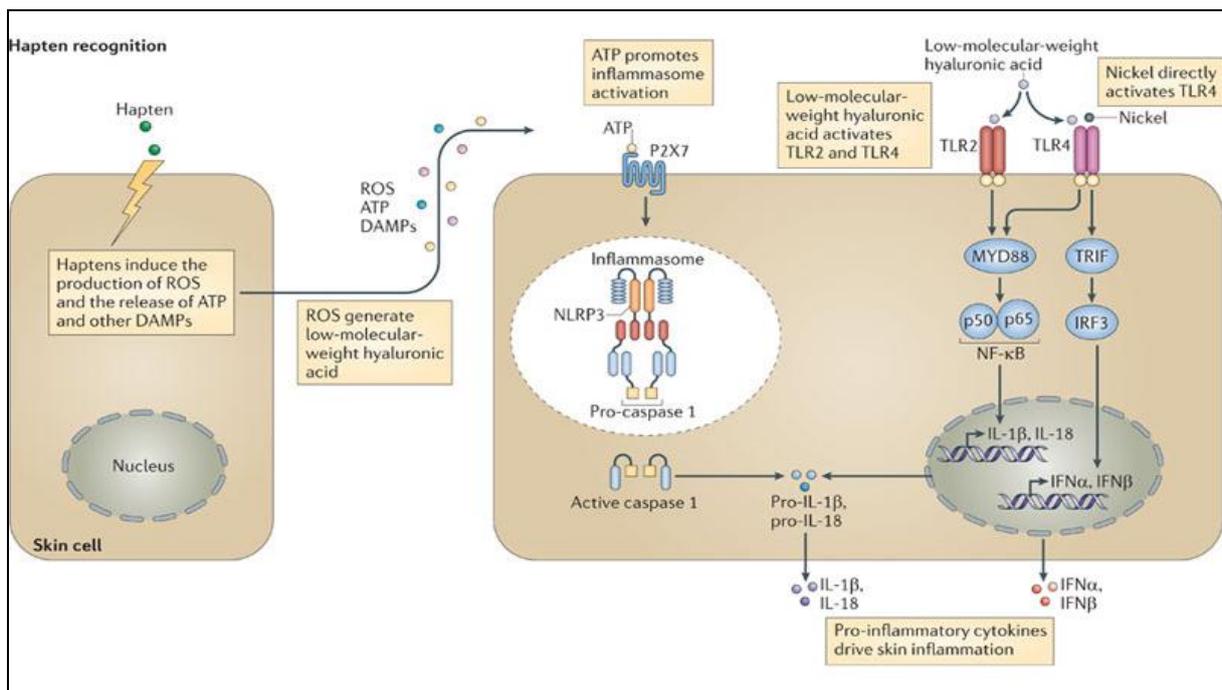


Figure 4: Activation cellulaire par les haptènes et le nickel (d'après Kaplan, Igyarto et Gaspari 2012).



Ce mécanisme d'activation cellulaire par le ROS a été mis en évidence dans les cellules kératinocytaires et les cellules dendritiques dermiques et épidermiques (Byamba et al. 2010-2011).

Dans les DCs, les ROS semblent impliqués dans l'augmentation de l'expression de molécules de surface telle le CMH-II, de molécules de co-stimulation (CD86 et CD40), et de la production de cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-12, TNF- α) (Byamba et al. 2010) (Figure 5).

Pour les KRTs, l'augmentation de l'expression de molécules d'adhésion a pu être montrée (ICAM-1) ainsi que l'augmentation de la production d'IL-1 α . (Byamba et al. 2011).

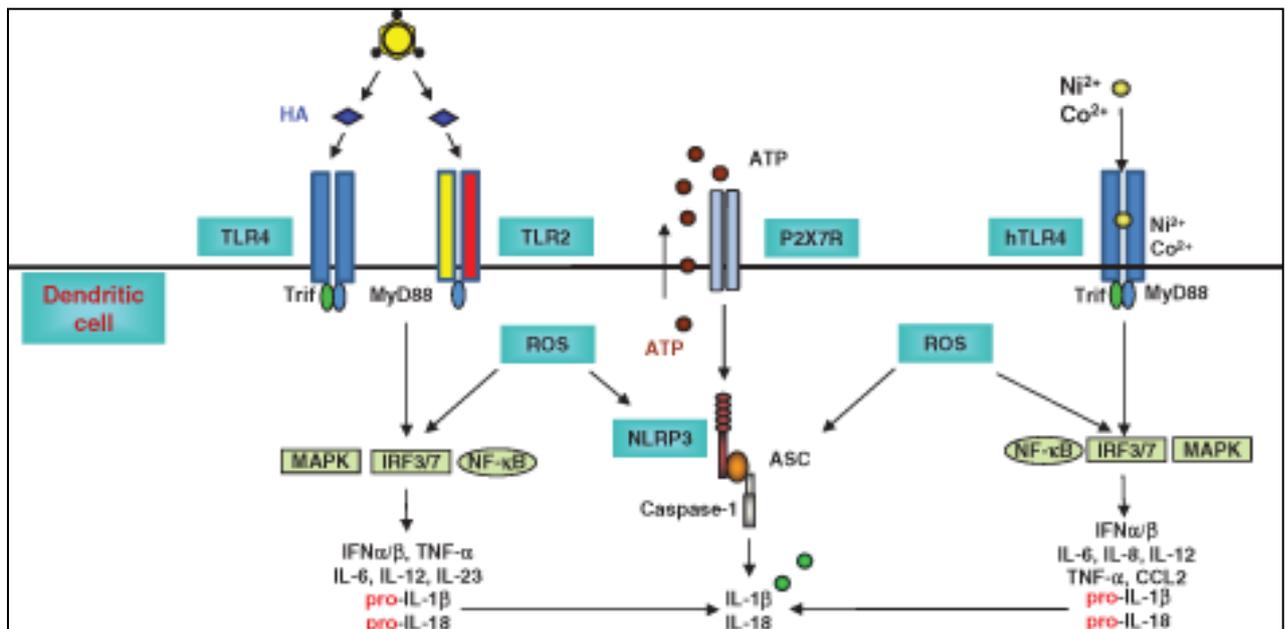


Figure 5: Activation des DCs par les allergènes de contact et le nickel : mise en place de mécanisme inné direct et indirect (ROS, TLR et inflammasome) (d'après Martin S.F. 2014).



1.2) Expression des molécules du CMH

Les cellules dendritiques matures sont les seules cellules capables d'activer les LT naïfs dans les nodules lymphatiques. Ceci est en partie dû à leur capacité à capturer l'allergène, et à le ré-exprimer à leur surface sous la forme d'un fragment antigénique spécifique associé à des récepteurs immuns spécialisés : les molécules du CMH (ou HLA pour Human Leucocyte Antigen).

Les molécules du CMH sont des glycoprotéines de surface qui se lient à des fragments protéiques qui ont soit été synthétisés dans la cellule (molécules du CMH de classe I) ou qui ont été ingérés et protéolysés (molécules du CMH de classe II). Les deux types de glycoprotéines membranaires se comportent comme des molécules présentatrices d'antigènes qui forment des complexes très stables avec les peptides antigéniques. Ainsi les protéines allergéniques présentes au niveau du cytosol empruntent la voie de présentation du CMH-I et les allergènes pénétrant à la suite de l'endocytose ou par phagocytose utilisent la voie du CMH-II. Malgré tout ce modèle est assez restrictif.

1.2.1) Voie du CMH-I : la voie endogène

Le CMH-I est présent à la surface de toutes les cellules nucléées et il permet l'interaction avec les LT naïfs CD8.

Il est constitué par une chaîne lourde polymorphe formée de trois domaines extra-cellulaires $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 3$; et d'une chaîne lourde non polymorphique β -2 microglobuline ($\beta 2$ -m). Les domaines $\alpha 1$ et 2 forment la région de liaison au peptide antigénique et les domaines $\alpha 3$ et $\beta 2$ -m constituent la région immunoglobuline-like qui fixe le TCR (T Cell Receptor) des LT CD8.

Les allergènes protéiques ou les haptènes liés à une protéine endogène, vont être dégradés en peptides par le protéasome du cytosol.

Le protéasome est un complexe protéasique multi-catalytique formé de 28 protéines organisées en quatre anneaux. Il est doté de trois spécificités catalytiques considérées comme similaires à la trypsine (clivage après les résidus Arg et Lys), à la chymotrypsine (clivage après les résidus Tyr, Phe, Leu et Ile) et à la caspase (clivage après Glu et Asp).

Du fait de ces spécificités multiples, le protéasome est capable de dégrader la quasi-totalité des protéines, en produisant des fragments peptidiques d'une longueur de 4 à 15 résidus.

La translocation des peptides antigéniques, du cytosol au réticulum endoplasmique (RE) où se produit l'assemblage peptides-CMH-I, est prise en charge par le transporteur TAP (transporter associated with antigen processing). Le TAP appartient à la famille des protéines ABC, qui utilisent l'hydrolyse de l'ATP comme source d'énergie pour le transport des molécules à travers les membranes. Le TAP humain présente une affinité pour les peptides d'une longueur de 8 à 16 acides aminés (AA) et son expression est induite par l'IFN- γ .



La formation d'un complexe peptide-CMH-I, dans le RE, implique l'action de trois protéines chaperons différentes. Lors de sa formation, les molécules du CMH-I restent associées à ces protéines, ce qui assure la stabilité du complexe jusqu'à sa liaison avec un peptide de haute affinité.

Les chaînes lourdes néo-formées sont d'abord associées à la calnexine puis la calnexine est remplacée par la calréticuline lors de l'association des chaînes lourdes avec la β 2-m. Puis le complexe ainsi formé se lie aux pompes TAP par l'intermédiaire de la tapasine, constituant ainsi le « complexe de chargement » des molécules CMH-I.

Les molécules de CMH-I ainsi chargées en peptides, vont être adressées et exprimées à la surface cellulaire.

Certains haptènes peuvent se complexer directement aux peptides endogènes présentés par les molécules du CMH-I à la surface de la membrane plasmique.

Les antigènes exogènes internalisés peuvent également être associés aux molécules du CMH-I par un mécanisme dit de cross-présentation. Ce processus est décrit principalement dans les DCs.

1.2.2) Voie du CMH-II : la voie exogène

L'expression du CMH-II est plus restreinte que le CMH de classe I. Il est exprimé en grande majorité par les CPAs, les LB et LT activés et les macrophages. L'expression du CMH-II par les cellules épithéliales et endothéliales, peut être induite par la présence d'IFN- γ .

Le CMH-II permet l'activation spécifique des LT naifs CD4.

Les molécules de classe II sont formées de deux chaînes polymorphes α (α 1 et α 2) et β (β 1 et β 2).

Les domaines α 1 et β 1 forment la région de liaison au peptide antigénique lors que β 2 et α 2 constituent la région de fixation aux CD4.

Lors de la biosynthèse dans le RE, les dimères $\alpha\beta$ sont liés à une chaîne invariante, notée Ii, de façon transitoire et non covalente.

Les chaînes α et β synthétisées au niveau du réticulum endoplasmique, s'associent rapidement à la chaîne Ii qui joue le rôle de protéine chaperonne. Ce trimère ne migre pas directement à la membrane plasmique mais migre vers des compartiments endosomiaux/lysosomiaux appelées MIIC ou vésicules de classe II. Dans ces compartiments, la chaîne Ii subit un début de dégradation par des cathépsines qui n'en laisse qu'un peptide résiduel, le CLIP (CLass II associated invariant chain Peptide). Celui-ci empêche toute liaison prématurée avec un autre peptide.

Les allergènes exogènes qui sont internalisés par endocytose, transitent dans des endosomes précoces puis tardifs où ils seront dégradés par des systèmes enzymatiques endo-lysosomales en peptides de taille variable (12 à 35 AA).

Ces peptides seront associés aux molécules du CMH-II dans les MIIC par l'action de la protéine HLA-DM qui permet leur échange avec le fragment CLIP. Les complexes CMH-II/peptides qui en résultent sont adressés vers la membrane plasmique.



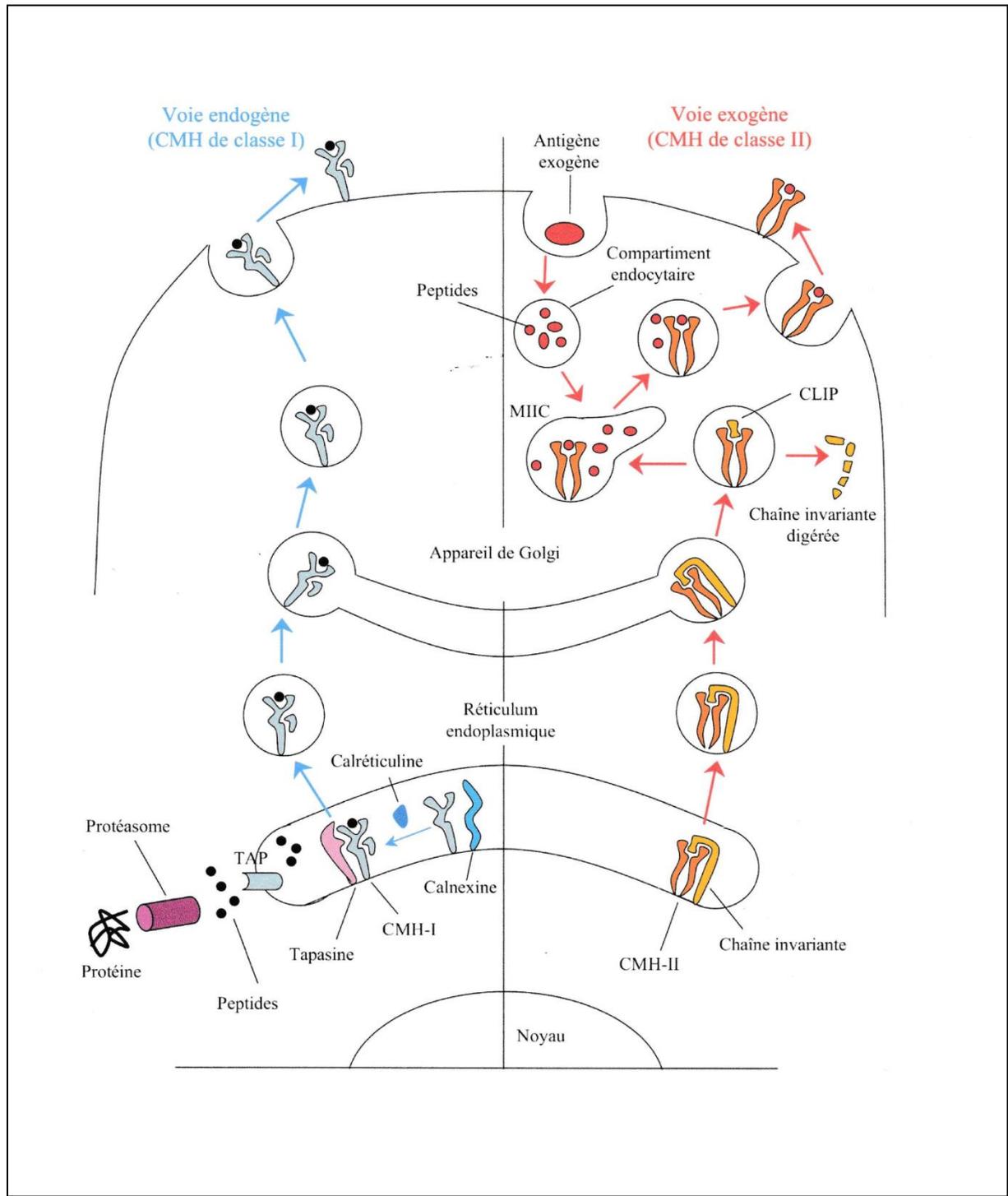


Figure 6: Deux voies de présentation de l'antigène pour les antigènes endogènes (en bleu) et les antigènes exogènes (en rouge) (d'après Revillard 2001).



1.3) Maturation et migration des DCs activées

1.3.1) Maturation des DCs

La maturation des cellules dendritiques dermiques et épidermiques correspond à un ensemble de modifications morphologiques, phénotypiques et fonctionnelles qui leur confère la capacité d'activer efficacement les LT.

Dans la peau saine, les DCs sont présentes principalement dans un état immature, caractérisé par l'expression faible, à leur surface, des molécules du CMH et des molécules de co-stimulation lymphocytaire. En revanche, elles possèdent une forte capacité d'endocytose, de macropinocytose et de phagocytose ce qui en font des cellules très efficaces pour la capture des antigènes.

Certains types de récepteurs membranaires sont identifiés comme médiant leur activité endocytique forte, ce sont les récepteurs au mannose ou MMR/CD206 (Macrophage Mannose Receptor), le C-type lectin DC-SIGN/CD209 et les DEC205/CD205. Les LCs expriment également la langerine/CD207 qui leur est spécifique.

Les antigènes internalisés sont soit stockés, soit entrent dans une ou l'autre des voies du CMH.

Au fur et à mesure de leur maturation, les DCs perdent peu à peu leur capacité endocytique et phagocytique, la synthèse cytoplasmique des CMH est plus faible mais leur expression membranaire et leur demi-vie sont augmentées.

Des changements morphologiques se produisent, se traduisant par la formation de nombreux prolongements cytoplasmiques et par la ré-organisation des réseaux de micro-filaments. Les LCs émettent de nombreuses dendrites qu'elles peuvent étendre à travers les TJs de la couche granuleuse. Les granules de Birbeck des LCs disparaissent.

Parallèlement, les DCs acquièrent des molécules facilitant leur migration et les interactions avec les LT. Ce sont des molécules co-stimulatrices (CD80, CD86, CD40), des molécules d'adhésion (ICAM-1, LFA-3/CD58), et des récepteurs de chimiokines (CCR4, 7, CXCR4).

La maturation des DCs est contrôlée par divers facteurs, notamment la production de cytokines inflammatoires comme le TNF- α , IL-1 β , IL-18 et GM-CSF, l'activation des PRRs, et les interactions qui sont mis en place entre les différentes cellules du SIC.

Dans l'épiderme, les KRTs activées sont la principale source de TNF- α et d'IL-1 nécessaire à l'activation, la maturation et la migration des LCs.

Dans le derme, ce serait les cellules mastocytaires qui produisent le TNF- α nécessaires à la maturation et la migration des dDCs (Suto H. et al. 2006).



1.3.2) Migration des DCs

La migration des LCs doit être différenciée de celle des dDCs du fait que les premières doivent quitter l'épiderme pour atteindre les vaisseaux lymphatiques du derme. La mobilisation des LCs, suivant une stimulation inflammatoire, est lente et leur migration nécessite 3-4 jours pour qu'ils atteignent les LNs.

A l'inverse les dDCs se trouvent proches des vaisseaux lymphatiques et leur migration est donc plus rapide (≈ 24 h) (Dubois B, Henri S, et al. 2005).

L'activation des LCs est associée à la diminution de l'expression de la E-cadhérine, qui ancre les LCs aux KRTs. Il y aura également diminution de l'expression des chémorécepteurs CCR1, CCR5 et 6, qui permettent de retenir les LCs dans l'épiderme. Le CCR6, notamment, est fortement exprimé par les LCs immatures et son expression est maintenue par l'IL-10 et diminuée par le TNF- α (Carramolino et al. 1999).

Le TNF- α et l'IL-1 β induisent en parallèle la surexpression, à la surface des LCs, de molécules d'adhésions comme ICAM-1, l'intégrine $\alpha 6$ et le récepteur aux hyaluronanes CD44 qui leurs permettent d'établir des liens avec la MEC.

Les LCs matures initient la synthèse de métalloprotéinases (MMP-9 et MMP-2) qui leurs permettent de traverser la membrane basale par clivage des protéines de la MEC. C'est la présence du TNF- α qui induit la synthèse de ces métalloprotéinases par les LCs (Noirey et al. 2002).

Les MMP-2 et 9 seraient également utilisées par les LCs et les dDCs pour se frayer un chemin dans la MEC du derme, grâce à la dégradation des molécules de collagène (Ratzinger et al. 2002).

La migration des DCs jusqu'aux et à travers les vaisseaux lymphatiques, est gouvernée par l'expression du récepteur chimiokinique CCR7. L'importance du CCR7 dans le développement de la réaction allergique cutanée a été démontré par l'utilisation de souris déficientes en CCR7, qui montrent une absence de migration des tissus périphériques vers les LNs, et donc une absence de réaction d'hypersensibilité de contact (Forster et al. 2008).

Le CCR7 a pour ligands le CCL19 /MIP-3 β et le CCL21, produits par les cellules endothéliales lymphatiques. A elles deux, ces chimiokines régulent le trafic des DCs dans les conditions inflammatoires et à l'homéostasie (Forster et al. 2008).

En l'absence de ces ligands, les LCs peuvent migrer de l'épiderme mais sont incapables de se déplacer dans les voies lymphatiques.

L'augmentation de l'expression du CCR7 dépend de la synthèse de TNF- α et d'autres molécules additionnelles comme la prostaglandine PGE2.

Un autre récepteur important est le CXCR4, exprimé par les DCs matures. Son ligand CXCL12 est produit par les vaisseaux lymphatiques cutanés à la suite de l'exposition d'un antigène. La migration des DCs activées est altérée lors du blocage des signaux CXCR4/CXCL12, montrant leur importance dans le déplacement des DCs vers les vaisseaux lymphatiques drainants la peau (Kabashima et al. 2007).



2) VOIE DE L'IMMUNITE ADAPTATIVE

L'engagement de la voie de l'immunité innée amène à la production de cellules activées, chargées en antigènes, et capables de migrer vers les ganglions lymphatiques drainants la peau pour y activer les LT naïfs.

La capacité d'activer les LT naïfs et ainsi d'orienter la réponse allergique effectrice est une propriété des CPAs que sont les DCs.

L'engagement de la voie adaptative par les DCs amènera quand à elle, à la production de cellules effectrices spécifiques de l'antigène.

2.1) Polarisation des LT naïfs CD4+/CD8+

Les cellules T proviennent de différentes étapes de différenciation et de maturation qui ont lieu dans le thymus (Figure 7).

Elles sont définies par l'expression du TCR (T Cell Receptor) à leur surface.

Les TCRs sont formés par des chaînes $\alpha\beta$ ou $\gamma\delta$ et leur assemblage est permis par l'action des protéines RAG 1 et RAG 2 (Recombinase Activating Gene). Approximativement 90 à 95 % des LT circulants expriment le $\alpha\beta$ TCR. Les autres utilisent le TCR composé par les chaînes γ et δ et sont retrouvés majoritairement au niveau du tractus gastro-intestinal.

Ce sont les $\alpha\beta$ TCRs qui, avec l'association au complexe transmembranaire CD3, pourront se lier au complexe CMH-antigène donnant le premier signal d'activation cellulaire. L'activation complète nécessite l'interaction avec des molécules de co-stimulation comme le CD28 du LT et le CD86 ou CD80 de la CPA.

Les cellules T $\alpha\beta$, présentes dans le cortex thymique, sont dites doubles positives, car elles expriment à la fois CD4 et CD8.

Les cellules CD4+CD8+ sont positivement sélectionnées pour leur habilité à reconnaître les protéines HLA I et II.

Si elles ont plus d'affinité à reconnaître le CMH I, elles vont exprimer le CD8 et éteindre l'expression du CD4 (CD4-CD8+). Celles qui sont sélectionnées pour leur affinité avec le CMH de classe II deviennent CD4+CD8-.

Les cellules T CD4+CD8- et CD4-CD8+ subissent ensuite une sélection négative, basée sur leur affinité avec les peptides du soi, puis sont libérés dans la circulation générale.

Dans le sang et les organes lymphoïdes secondaires, 60-70% des cellules T sont CD4+CD8- (CD4+) et 30-40% sont CD4-CD8+ (CD8+) (Chaplin 2010).



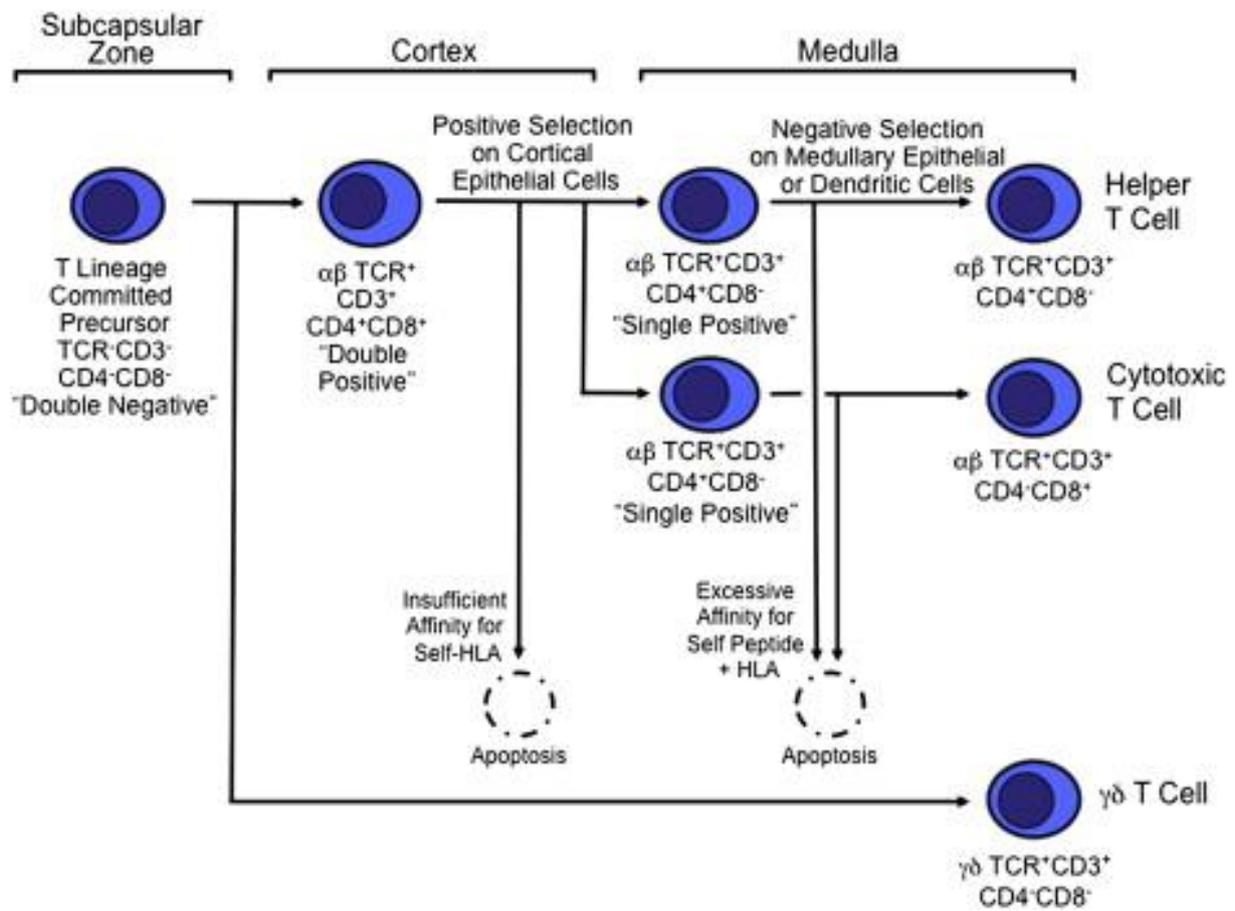


Figure 7: Différenciation et maturation des cellules T dans le thymus (d'après Chaplin D. 2010).

2.2) Activation LT CD4+ - LT CD8+ et orientation de la réponse allergique effectrice

Dans les ganglions lymphatiques drainant la peau, les DCs vont pouvoir activer les cellules naïves CD4⁺ et/ou CD8⁺. Deux signaux d'activations sont pour cela nécessaires. Le premier signal indispensable est l'interaction entre le TCR et le complexe CMH/peptide antigénique : les cellules naïves CD4⁺ seront activées si elles reconnaissent l'Ag présenté en association avec le CMH II et les cellules CD8⁺ sont activées si elles reconnaissent l'antigène présenté en association avec le CMH I.

Le deuxième signal implique les molécules de co-stimulation (CD80 et CD86) et/ou la sécrétion de cytokines par les DCs.

L'activation conduit à l'expansion clonale des cellules effectrices spécifique d'Ag, qui pourront ainsi migrer sur le site d'activation au niveau de la peau.



2.2.1) Les LT CD4+

Les cellules naïves T CD4+, activées par le complexe Ag/CPA, commencent à produire de l'IL-2 et sont nommées Th0 (T helpers 0).

Sous l'influence de l'environnement cytokinique, les Th0 se polarisent en différents sous-types de cellule T CD4+ effectrices.

Les cellules effectrices Th1 et Th2 sont les plus connues mais d'autres comme les Th17 et Th9, de découvertes plus récentes, joueraient un rôle important dans les mécanismes inflammatoires allergiques (Tableau 7).

Les sous-populations Th17 sont caractérisées par la production d'IL-17. Cette interleukine est retrouvée dans les échantillons de biopsie cutanée de patients en phase aiguë de Dermatite Atopique ainsi que chez des patients présentant une allergie de contact au nickel. Ainsi les Th17 seraient impliqués dans le développement de différentes pathologies allergiques généralement attribuées aux Th1 ou Th2.

L'action commune du TGF- β ET d'IL-4 permettrait la polarisation en Th9. Ceux-ci produisent de l'IL-9 qui dans certains modèles murins, est responsable du développement et du maintien de l'inflammation allergique.

Les cellules Th1 et Th2 participent ensemble à la réponse immunitaire et après une immunisation prolongée, la réponse peut devenir Th2 ou Th1 prédominante.

Un environnement riche en IL-12 active les facteurs de transcription t-bet et STAT4, ce qui polarise Th0 en Th1.

La polarisation Th2 est permise par la production d'IL-4, qui active les facteurs de transcription STAT6 et GATA-3.

Les Th1 produisent IL-2, TNF- β et IFN- γ , qui ont pour effets principaux, l'activation des macrophages et de la cytotoxicité cellulaire, et l'induction de l'immunité à médiation cellulaire. Les Th1 jouent donc un rôle prépondérant dans les réactions d'hypersensibilité retardée de contact.

Les Th2 produisent, notamment, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 et IL-13, ce qui permet, de mettre en place une réponse humorale avec production d'anticorps (Ac) IgE, d'activer les éosinophiles et de déclencher la dégranulation mastocytaire.

Ils régulent également l'activation Th1 et l'activité des macrophages.



	Th1	Th2	Th17	Th9
Signal d'activation	IL-12	IL-4	TGF- β IL-6	TGF- β IL-4
Facteur de transcription	T-bet	GATA-3	ROR γ t STAT-3	PU.1
Cytokines produites	IL-2 IFN- γ TNF- α	IL-4 IL-5 IL-10 IL-13 GM-CSF	IL-17 TNF- α IL-22	IL-9 IL-10
Fonctions	-Activation macrophages -Activation de l'apoptose cellulaire -Hypersensibilité retardée	-Activation éosinophiles -Aide aux LB pour la production IgE	-Activation neutrophile -Activation cellule tissulaire	-Maintien de l'inflammation

Tableau 7: Caractéristiques des différentes sous-populations Th CD4+ (d'après Bonilla et Oettgen 2010 ; Romagnani 2000 ; Akdis 2009).

2.2.2) Les LT CD8+

Ils ont une activité cytotoxique par un mécanisme dépendant d'un contact cellulaire, on parle aussi de Lymphocyte T Cytolytique (CTL) de par leur capacité à détecter les antigènes cytosoliques associés au CMH I.

Ils induisent l'apoptose de la cellule cible par la libération de facteurs solubles (granzymes et perforines) ou par l'interaction avec des facteurs membranaires (FAS/FAS ligand).

Par analogie aux cytokines produites par les Th, différentes sous-populations de LT CD8+ cytotoxiques (Tc) peuvent être distinguées : les Tc1 qui produisent IL-2, IFN- γ et TNF- α ; les Tc2 qui produisent IL-4, IL-9 et IL-10 ; et les Tc17 qui libèrent de l'IL-17 (Bonilla et Oettgen 2010).



2.2.3) « Skin-homing » et migration des LT

Après l'activation des cellules T naïves en cellules T effectrices, celles-ci vont exprimer différentes molécules d'adhésions, leur permettant de se diriger spécifiquement vers la peau, c'est le « skin-homing » (Tableau 8).

Ces molécules d'adhésions incluent les sélectines, les intégrines et les récepteurs chemoattractifs CCR (C-C motif chemokine receptor).

Les sélectines appartiennent à la famille des lectines de type C incluant les L-sélectines et les PSGL1 (P-Selectin Glycoprotein Ligand 1). Elles permettent le mouvement de roulement ou « rolling » des leucocytes le long de la paroi des cellules endothéliales.

Les intégrines sont une famille de récepteurs trans-membranaire de type I formés de deux chaînes et incluent le LFA-1 (Leukocyte Function Associated antigen 1). Elles sont impliquées dans la ferme adhésion des leucocytes à la paroi endothéliale.

Les CCRs sont une famille de récepteurs couplés à la protéine G (GPCRs). Ils activent les intégrines en initiant l'adhésion et dirigent la migration cellulaire vers le tissu qui présente le gradient de leurs ligands.

Lors d'une réaction inflammatoire, le gradient en ligands de ces 3 types de récepteurs, dans les tissus cibles et dans le lit vasculaire, est régulé de façon à donner un repère directionnel aux cellules T.

Le profil des intégrines, sélectines et CCRs exprimé par les LT, est fonction de leur degré d'activation, de polarisation et de différenciation ainsi que du site initial de détection de l'antigène. Ceci donne ainsi une empreinte tissulaire spécifique pour chaque organe (Islam et Luster 2013).

Les cellules possédant un tropisme cutané vont exprimer des récepteurs spécifiques, comme le CLA (Cutaneous Leukocyte Antigen), qui dérive de la glycosylation de PSGL-1, et la combinaison des récepteurs CCR4 et CCR10, et pour certaines sous-populations T, CCR8 et CCR6 (Islam et Luster 2013).

Le CLA est retrouvé sur la majorité des cellules T présentes dans les infiltrats lymphocytaires de toutes les pathologies cutanées, incluant le psoriasis, la Dermatite Atopique et les dermatites allergiques de contact.

Par exemple, les LT mémoires spécifiques du nickel expriment des taux très importants de CLA.



Molécule d'adhésion	Type cellule T	Ligands
CLA	LT activés	E-selectine
CCR10	LT activés	CCL27
CCR4	CD4+ Th2	CCL17 CCL22
CCR6	CD4+ Th17	CCL20
CCR8	CD4+ Th2	CCL1
LFA-1	LT activés et naïfs	ICAM-1
CCR5	CD4+ Th1	CCL5 CCL4 CCL3
CXCR3	CD4+ Th1	CXCL 11 CXCL10 CXCL9
CXCR6	CD4+ Th1	CXCL16

Tableau 8: Principales molécules d'adhésion et leurs ligands responsables du skin-homing des cellules T (Islam et Luster 2013 ; Romagnani 2000).

2.3) Activation lymphocytaire B

La réponse humorale face à un allergène est initiée lorsque les cellules B, qui ont liés l'Ag, vont interagir avec et être stimulées par les cellules T helpers. On parle d'activation thymo-dépendante.



2.3.1) Activation antigénique et expression du CMH-II

Les lymphocytes B naïfs des ganglions lymphatiques secondaires, vont lier l'antigène par l'intermédiaire de son récepteur antigénique de surface, le BCR (B Cell Receptor). Le BCR correspond à deux immunoglobulines de surface associées à un module de transduction du signal qui est un hétéro-dimère Ig α /Ig β ou CD79 α /CD79 β .

Le complexe BCR-Ag sera internalisé et un fragment antigénique sera ré-exprimé à la surface du LB, associé à une molécule du CMH de classe II. Les LB sont donc des CPAs (Janeway 2001).

2.3.2) Activation non-antigénique par les T helpers

Les LT activés CD4+ pourront reconnaître le complexe CMH II/peptide antigénique et ainsi délivrer des signaux d'activation aux LB. Une des conditions nécessaires pour cela est que les LB et les T helpers soient spécifiques du même Ag (Janeway 2001).

Les signaux d'activation se font soit par un contact direct entre cellules par des liaisons récepteur membranaire et leur ligand, soit par la synthèse de cytokines.

Un signal d'activation important est la production par la cellule T d'une molécule membranaire, appartenant à la famille des TNF, le CD40L (ou CD154). Ce ligand va se lier à son récepteur CD40 à la surface des LB activés par l'antigène. Cette liaison stimule la prolifération et la différenciation lymphocytaire spécifique de l'Ag (Bonilla et Oettgen 2010).

D'autres signaux de contact peuvent être impliqués comme le CD30/CD30L ou le BLyS (B Lymphocyte Stimulator) et son récepteur B-cellulaire TACI (Transmembrane activator).

L'environnement cytokinique créé par les cellules T jouent un rôle important dans l'activation des cellules B. L'IL-4 est une cytokine qui en combinaison avec la liaison CD40/CD40L permet de déclencher la prolifération des cellules B.

D'autres cytokines comme IL-5 et IL-6, les deux étant sécrétées par les T-helpers, contribuent à l'activation des cellules B.

2.3.3) LB mémoires et plasmatisques

Certains LB activés vont migrer dans les follicules primaires du ganglion lymphatique où ils vont continuer de proliférer et former à terme un centre germinatif (CG). Les centres germinatifs sont des sites de prolifération et de différenciation rapide des LB.

Les cellules B vont subir d'importantes modifications dans les CGs. Celles-ci incluent une hypermutation somatique, une maturation de l'affinité envers l'Ag et un processus de switch isotypique. Ces modifications auront pour but de sélectionner les lymphocytes B qui ont la plus forte affinité pour leur Ag et leurs permettront d'exercer une variété de fonction effectrices sous la forme d'anticorps de différents isotypes.

Une partie des LB sélectionnés pourra se différencier en LB mémoires et l'autre en LB plasmatisques (Janeway 2001).



2.3.4) T helpers et réponse IgE

Le switch-isotypique, qui permettra la production d'un isotype d'Ac (IgG, IgM, IgA ou IgE) spécifique de l'Ag, est dirigé par les cytokines et notamment celles produites par les cellules CD4⁺ effectrices.

Lors d'une sensibilisation allergique, la libération d'IL-4 par les cellules Th2 permet d'induire le switch en IgE.

Les Th1 en produisant de l'IFN- γ pourront à l'inverse inhiber la synthèse des IgE.

Les CD4⁺ Th2 ont un rôle important dans la réponse allergique IgE médiée. Ils sont impliqués dans toutes les étapes de développement des LB en favorisant leur maturation et leur prolifération, et en régulant la production des IgE (Romagnani 2000) (Figure 8).

Les IgE peuvent se lier à leur récepteur de haute affinité, les Fc ϵ R, sans liaison préalable à leur Ag. Elles sont donc majoritairement fixées dans les tissus aux cellules qui portent leurs récepteurs.

Il existe deux types de récepteurs à la partie Fc des IgE. Les premiers sont les Fc ϵ RI, récepteurs de forte affinité pour les IgE. Ils sont présents à la surface des mastocytes, des basophiles et éosinophiles circulants.

Les seconds sont les Fc ϵ RII ou CD23. Ce sont des lectines de type C de faible affinité pour les IgE. Ils sont retrouvés à la surface de beaucoup de types cellulaires différents incluant les LB, les LT activés, les monocytes et les éosinophiles. Les CD23 servent entre autre à réguler le taux d'anticorps IgE et seraient impliquer dans la capture, par les CPAs, des antigènes spécifiques des IgE fixées à leur surface (Chaplin 2010).

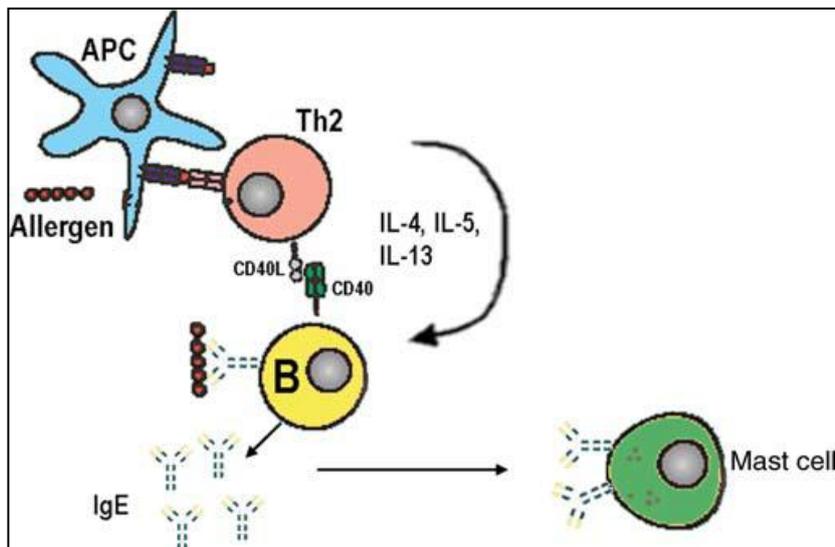


Figure 8: L'activation lymphocytaire B par les cellules Th2 (d'après Averbeck et al. 2007).
APC : Antigen Presenting-cell.



La sensibilisation allergique est un processus qui conduit, via le rôle essentiel des mécanismes immunitaires innés, à l'établissement de populations cellulaires T et B spécifiques de l'allergène, qui seront massivement recrutées à la peau lors d'un contact ultérieur avec ce même allergène.

Les événements immunologiques qui succèdent à la phase de sensibilisation permettent de mettre en place la phase effectrice, ou phase symptomatique, qui sera associée à l'apparition des lésions cliniques. Pour chaque dermatose allergique, il a pu être établi le profil des cellules effectrices, responsables des lésions cutanées caractéristiques de ces pathologies ; c'est le cas dans deux des dermatoses les plus fréquentes la Dermatite Atopique et la Dermatite Allergique de Contact (cf tableau 9).

DA	DAC
<i>Caractéristiques cliniques</i>	
Communément présente dans l'enfance (85%)	Communément présente à l'âge adulte
Association à d'autres pathologies atopiques (asthme, rhinite allergique)	-
Phase aiguë : lésions cutanées suintantes Phase chronique : lésions sèches, squameuses, et lichénifiées	Phase aiguë : lésions suintantes Phase chronique : lésions érythémateuses, squameuses, et lichénifiées
Lésions non démarquées	Lésions le plus souvent limitées à la zone de contact avec l'allergène mais peuvent s'étendre
Impétiginisation fréquente	Impétigo non caractéristique
Démangeaisons importantes	Démangeaisons importantes
<i>Histologie</i>	
Aiguë : spongieuse, formation de vésicules Chronique : spongieuse diminuée avec hyperplasie et hyperkératose	Aiguë : spongieuse, formation de vésicules et d'œdèmes Chronique : hyperplasie et hyperkératose
Orthokératose typique	Parakératose typique
Augmentation du nombre de mastocytes et d'éosinophiles dans le derme	Augmentation du nombre des éosinophiles ; rôle controversé des mastocytes



DA	DAC
Histologie (suite)	
Hypogranulosis et parfois couche granuleuse absente	Couche granuleuse normale
Vasodilatation	Vasodilatation
Réponses immunitaire/infiltrats	
Innée et adaptative	Innée et adaptative
Phase aigue : polarisation CD4+ Th2 ; polarisation Th17 fréquente ; polarisation CD8+ Phase chronique : polarisation CD4+ Th1	Polarisation Th1, Th17 et CD8+ Tc1/Tc17
Augmentation du nombre de LCs et divers sous-type de DCs incluant les IDECs	Augmentation du nombre de LCs et de dDCs
Production des chimiokines Th2 (CCL17, CCL18, CCL22) par les DCs inflammatoires	Production des chimiokines CXCL9 et CXCL10 par les kératinocytes et les dDCs
Leucocytes dans la circulation	
Augmentation des populations Th2	Cellules T spécifiques de l'antigène
Augmentation des IgE chez 80% des patients	Taux d'IgE normal
Taux d'IgE corrélé avec la sévérité de la pathologie	Absence d'IgE

Tableau 9: Résumé des caractéristiques immunologiques, histologiques et cliniques dans la Dermatite Atopique (DA) et la Dermate Allergique de Contact (DAC) (d'après Gittler et al. 2014 ; Girolomoni et al. 2001).



Partie III : Relation barrière physique – barrière immunitaire

1) Les défauts de la barrière physique contribuent à l'activation immunitaire : évidences expérimentales

Des altérations de la barrière cutanée peuvent être recréées dans des conditions expérimentales ce qui permet de déterminer les conséquences immunologiques de ces altérations suite à l'exposition d'un allergène.

Un mécanisme d'altération consiste en un décapage de l'épiderme par du ruban adhésif ou « tape-stripping », ce qui supprime mécaniquement le *Stratum Corneum*. Ce décapage permet de retirer complètement la couche cornée mais ne compromet pas l'intégrité des couches de l'épiderme sous-jacentes.

Un deuxième mécanisme fréquemment utilisé est le frottement de l'épiderme avec de l'acétone permettant d'extraire chimiquement les lipides du SC.

Ces expérimentations recréées de façon plus extrême ce que l'on fait subir à notre peau dans notre mode de vie et d'hygiène quotidien (lavage, nettoyage, démaquillage, séchage, rasage, épilation, peeling, gommage...).

1.1) Augmentation de l'activation des cellules immunitaires dans la peau altérée

1.1.1) *Les kératinocytes*

Les expériences de tape-stripping ont montré que les kératinocytes sont activés dans l'heure qui suit l'application des injures mécaniques. La réponse des KRTs induit l'augmentation de leur prolifération accompagnée par la production de cytokines, de molécules d'adhésion et de facteurs de croissance dans l'épiderme puis dans le derme.

Dans les 6h après « le tape-stripping », il est montré que les KRTs humains produisent des cytokines pro-inflammatoires incluant TNF- α , IL-8, IL-5, IL-1 β et des cytokines antiprolifératives IL-10, et plus faiblement IFN- γ et TGF- β (Nickoloff et al. 1994).

Rapidement, les KRTs, et les DCs péri-vasculaires, sous l'influence du TNF- α , sur-expriment ICAM-1. Les cellules endothéliales deviennent également activées en montrant une surexpression de ICAM-1, VCAM-1 et de la E-selectin (Nickoloff et al. 1994).

Ces événements moléculaires surviennent avant le déplacement d'autres cellules inflammatoires, de la circulation vers le derme ou l'épiderme et aucun de ces changements n'est mis en évidence chez les patients présentant une peau saine.



Des modèles murins montrent que, après traitement par l'acétone ou tape-stripping, il y a production de IL-1 α , IL-1 β , TNF- α et GM-CSF par les KRTs (Wood et al. 1992).

Il a été montré chez la souris, que le tape-stripping du SC induit la production de TSLP. Cette augmentation est visible dans les 3h après l'abrasion de la couche cornée et continue 48h après (Hener et al. 2013).

Cette synthèse de TSLP a également été démontrée *in vivo* dans l'épiderme humain après tape-stripping et après traitement de l'épiderme au SLS (Sodium Lauryl Sulfate).

Le TSLP est produit essentiellement par les KRTs de la couche spinuleuse et granuleuse de l'épiderme et est absent de la couche basale, après altération mécanique ou chimique du SC (Angelova-Fischer et al. 2010)

Après altérations de l'épiderme, les KRTs sont donc très rapidement activés et ils induisent la production des molécules pro-inflammatoires nécessaires à l'activation des autres cellules immunitaires de l'épiderme et du derme. Tout ceci se produit sans contact préalable avec un allergène de contact.

1.1.2) Les cellules de Langerhans

L'activité des LCs va également être modifiée lors de ces altérations expérimentales de l'épiderme.

Leur localisation dans l'épiderme va changer. Des couches supra-basales où elles se situent dans une peau non traitées, elles vont être retrouvées également dans la couche basale et dans les couches supérieures de l'épiderme après traitement mécanique ou chimique.

Leur densité est également modifiée dans les 24h suivant un traitement à l'acétone, et elle peut être augmentée de plus de 85% par rapport à la densité normale. L'élévation de la densité des LCs dans l'épiderme est en corrélation avec l'importance des lésions et de la modification de la perméabilité cutanée. (Proksh et al. 1997).

De plus, l'abrasion du SC altère la morphologie et l'état de maturation des LCs.

Dans les 2h suivant une extraction mécanique de la couche cornée, les dendrites se rétractent progressivement et le corps cellulaire s'élargit. Après 12h, les cellules apparaissent arrondies avec quelques dendrites visibles, puis après 24h, la morphologie des LCs est complètement modifiée en cellules rondes ou ovales au contour trouble (Figure 9) (Strid et al. 2004).

Après 24h, les LCs sur-expriment des molécules de co-stimulation et des marqueurs de maturation, comme le CMH-II, CD86, CD40, CD54 et CD11c. Ces molécules ne sont pas ou très faiblement exprimées par les LCs de la peau intacte (Strid et al. 2004).

En d'autre terme, l'abrasion de la couche cornée de l'épiderme permet de déclencher les processus d'activation et de maturation des LCs et d'augmenter leur capacité de capture antigénique (Nishijima et al. 1997).

En revanche, ces altérations ne sont pas suffisantes pour déclencher leur migration vers les LNs. La migration sera observée lors de l'application ultérieure d'un antigène de contact à même l'épiderme lésé.



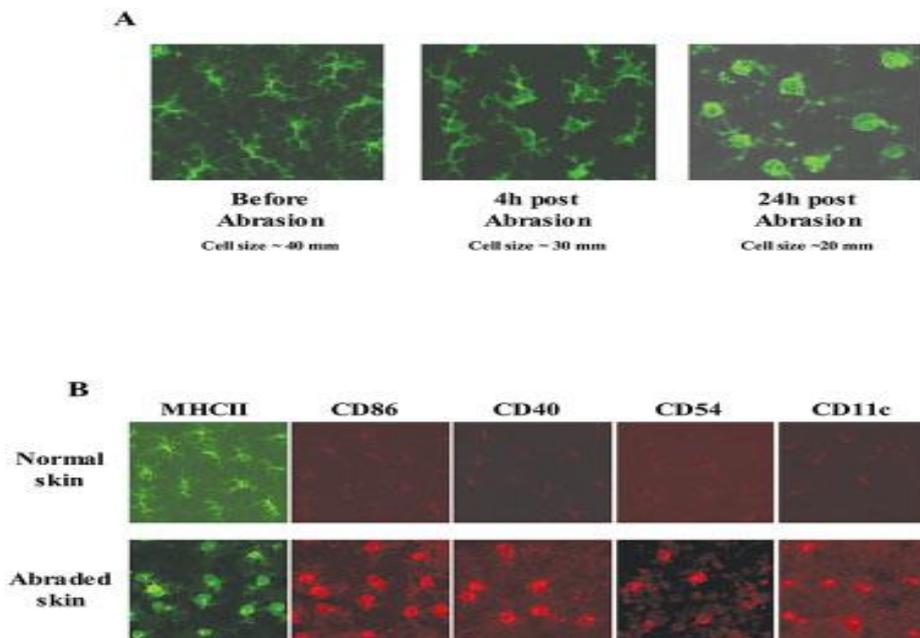


Figure 9: Effet de l'abrasion du SC sur (A) la morphologie des LCs et sur (B) l'expression des antigènes de surface (d'après Strid et al. 2004).
Microscopie confocale x100

1.2) Augmentation de la réponse immunitaire par l'application d'un antigène sur une peau lésée

L'altération de la barrière cutanée permet non seulement de favoriser la pénétration des agents extérieurs, mais aussi de faciliter l'induction de l'activation de l'immunité innée et de la réponse des LCs face à la pénétration de ces allergènes potentiels.

Chez la souris, un antigène appliqué sur une peau lésée par tape-stripping, sera rapidement capturé par les LCs. En 2h la majorité des LCs migrent vers les LNs, alors que seulement quelques uns migrent lorsque l'antigène est appliqué sur une peau intacte. Les LCs migrent également en moins grand nombre quand une simple solution saline est appliquée sur la peau lésée (Figure 10) (Strid et al. 2004).

De plus chez l'homme, l'application d'un allergène sur une peau au préalable dégradée par tape-stripping, induit une augmentation encore plus importante de la densité des LCs présents dans l'épiderme par rapport à l'augmentation induite par la dégradation seule de la couche cornée. Cette densité importante est associée au déclenchement de réaction cutanée plus sévère (Proksch et al. 1997).



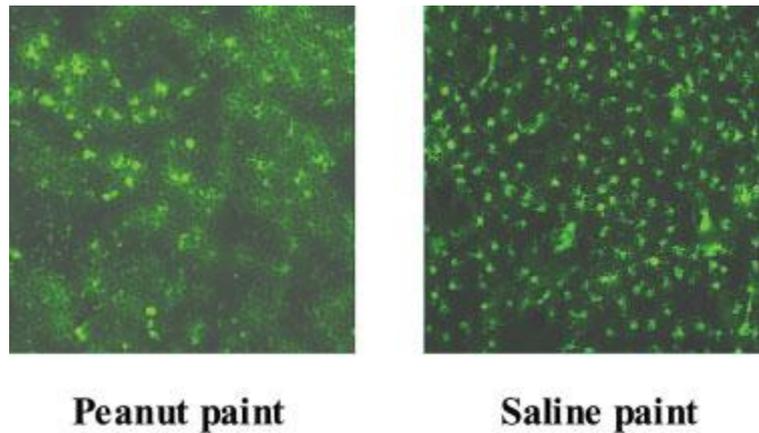


Figure 10: Présence des LCs dans l'épiderme lésée après application de l'allergène (peanut paint) et après application d'une solution saline (saline paint) (d'après Strid et al. 2004). Microscopie confocale x20.

Dans le cadre d'une barrière cutanée altérée, l'accroissement de la réactivité des LCs en association avec la présence renforcée de cytokines dans l'épiderme, contribuent à renforcer la réponse cellulaire T.

En effet pour les peaux de souris sensibilisées et prétraitées par abrasion à l'acétone ou par tape-stripping, L'application d'un haptène induit une prolifération renforcée des cellules T spécifiques de l'haptène. De ce fait, les lésions de la couche cornée par traitement à l'acétone ou tape-stripping, augmentent la réaction de sensibilisation allergique (Nishijima et al. 1997).

Il a été montré que chez des souris déficientes en lipides cutanés, la présentation antigénique et l'activation des cellules T sont augmentées par les cellules épidermiques. Cela serait expliqué par la surexpression des molécules de CMH-II par les kératinocytes. Dans l'épiderme sain, les molécules de CMH-II sont essentiellement exprimées par les LCs (Udey et al. 1991).

Chez des souris qui présentent des mutations spontanées du gène codant pour la filaggrine, l'application cutanée d'un allergène induit un infiltrat inflammatoire, la synthèse d'IgE spécifique et une réponse cytokinique de type Th2 (IL-4, IL-5, IL-13 et IL-10), Th1 (IFN- γ) et Th17 (IL-17). Ces infiltrats cellulaires immuns ne sont pas observés chez les souris présentant une barrière épidermique intacte (Fallon et al. 2009).



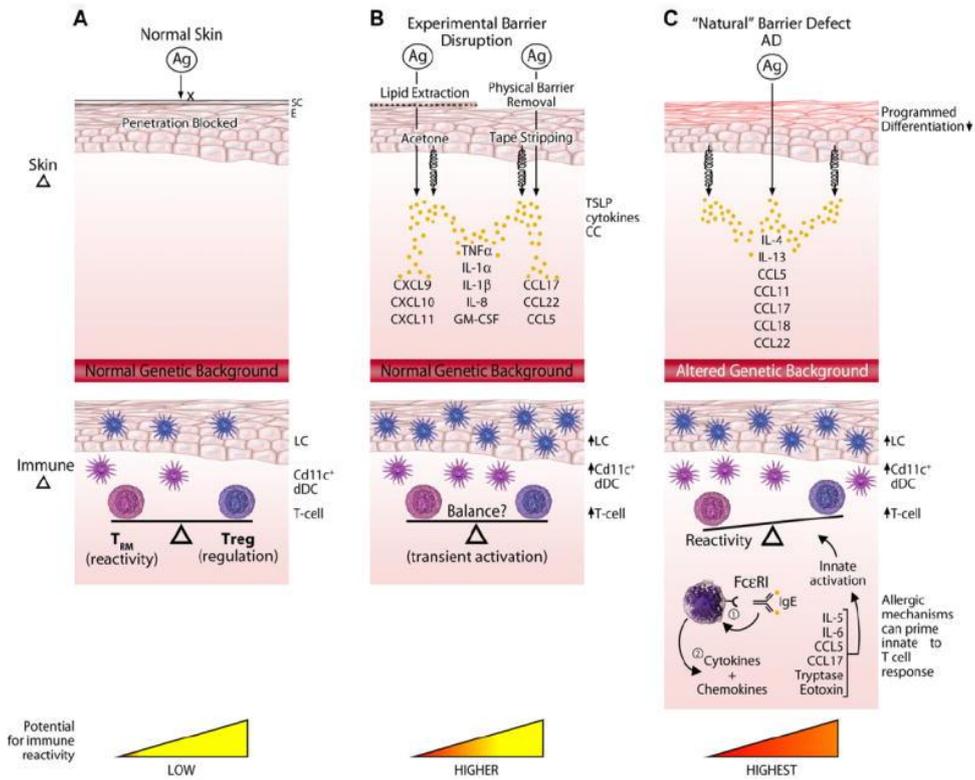


Figure 11: Facteurs contribuant à la réactivité immunitaire dans (A) la peau saine, (B) la peau altérée expérimentale et (C) la peau présentant des lésions « naturelle » comme dans la DA (d'après Glitter et al. 2013).

- (A) Dans la peau saine, le *Stratum Corneum* intact prévient la pénétration des antigènes (Ag). La réactivité immunitaire est faible : LCs et dDCs ne sont pas activées, et il y a un état d'équilibre entre les mécanismes immunitaires effecteurs (TRM) et régulateurs (Treg).
- (B) Dans les perturbations expérimentales de la barrière cutanée, par traitement à l'acétone ou par tape-stripping, qui cause respectivement une extraction des lipides cutanés et la suppression physique de la couche cornée, il y a augmentation de la pénétration des antigènes environnementaux et une activation précoce des cellules du système immunitaire cutanée.

Les traitements à l'acétone induisent la production des chimiokines Th1, CXCL9 et CXCL11, et le tape stripping favorise la libération des chimiokines Th2 incluant CCL17, CCL22 et CCL5. Les deux méthodes permettent de stimuler la synthèse de facteurs immuns innés comme le TNF- α , IL-1 α , IL-1 β , IL-8 et GM-CSF.

De plus les lésions de l'épiderme sont associées à l'augmentation du nombre des LCs et dDCs dans l'épiderme et le derme, et à une activation transitoire des cellules T.

Le potentiel de réactivité immunitaire est donc plus élevé que dans une peau non altérée.



- (C) Dans la Dermatite Atopique, la peau est altérée par des anomalies d'origine génétique et constitutionnelle, ce qui favorise la pénétration des antigènes.

Dans les peaux non lésionnelles, on retrouve un nombre de LCs et dDCs ainsi que de cellules T plus élevés. De plus, dans les peaux de DA non lésionnelles, le nombre de cytokines et chimiokines est augmenté, comme IL-4, IL-13, CCL5, CCL11, CCL17, CCL18, CCL22 et le TSLP.

Dans ces peaux atopiques, la réponse cellulaire T est amorcée par les interactions IgE/FcεRI, ce qui déclenche la libération de médiateurs inflammatoires (IL-5, IL-6, CCL5, CCL17, tryptase, eotaxin....) par les cellules mastocytaires, basophiles, LCs et IDECs, favorisant les réponses innées et adaptives.

Dans les peaux pathologiques, comme dans la DA, même lorsque les lésions ne sont pas visibles, la réactivité du système immunitaire est très élevée, créant un déséquilibre entre les mécanismes effecteurs prépondérants et les mécanismes régulateurs : on parle de rupture de la tolérance immunitaire.

2) Principales anomalies de la barrière cutanée rencontrées dans les dermatoses allergiques

La découverte de ces anomalies a permis de mettre en évidence le rôle important de la fonction barrière de la peau, notamment épidermique, dans le phénomène de sensibilisation allergique et le développement de pathologies cutanées allergiques.

2.1) La filaggrine

2.1.1) Déficience en filaggrine et lésions cutanée associées

Issue de la dégradation de la profilaggrine, protéine principale des granules de kératohyalines des kératinocytes granuleux, la filaggrine est la protéine structurale majeure du SC (cf partie I.1)). Son rôle d'agrégation des filaments de kératine permet d'assurer l'intégrité et la force mécanique de la couche cornée. De plus, elle joue un rôle majeur dans le maintien du pH acide de l'épiderme et dans le maintien de son hydratation, par l'intermédiaire de ces produits de dégradation (NMFs).

Le maintien du pH acide est un facteur clé pour de nombreuses fonctions protectrices de la peau, incluant l'homéostasie de la barrière de perméabilité, l'intégrité et la cohésion du SC et la défense antimicrobienne. Cela permet également l'activation des enzymes impliquées dans le métabolisme des lipides cutanées (céramides) et dans la modulation de l'activité des sérines protéases requises pour coordonner la différenciation épidermique et la formation de l'enveloppe cornée (Mc Aleer et al. 2013 ; Hatano et al. 2009).



Le gène codant pour la filaggrine (FLG) est localisé dans le « complexe de différenciation épidermique » sur le chromosome 1q21. L'exon 3 du FLG, est un des exons les plus larges du génome humain et code pour l'intégralité de la protéine profilaggrine. Les mutations qui touchent l'exon 3 du FLG auront toutes la même conséquence biologique : des molécules de profilaggrines tronquées de leur partie C-terminale et par conséquent une absence de production de filaggrine (Sandilands et al. 2007).

Les mutations du FLG et les déficiences en filaggrine auront donc de nombreuses conséquences sur l'intégrité et la perméabilité de la barrière cutanée de par les nombreuses fonctions que cette protéine exerce au sein de cette barrière (cf figure 12 détaillée).

Les mutations de FLG ont été initialement identifiées comme la cause des ichtyoses vulgaires (Smith et al. 2006) puis par la suite comme un facteur de prédisposition majeur dans le développement des DA (Palmer et al. 2006).

2.1.2) Filaggrine et sensibilisation allergique

Les déficiences en filaggrine seraient associées à un risque de sensibilisation allergique plus élevé (Mocsai et al. 2013).

Des études montrent que des souris FLG mutantes, dites *ft* (flaky tail), sont déficientes en filaggrine et montrent des lésions de la barrière cutanée associées à une augmentation de la sensibilisation allergique par voie cutanée (Fallon et al. 2010 ; Egawa et al. 2010 ; Kawasaki et al. 2012 ; Oyoshi et al. 2009).

Il a été montré que l'application de l'allergène ovalbumine (OVA), sur les souris homozygotes *ft/ft* pour la mutation, provoque une inflammation cutanée et une capture trans-épidermique plus importante avec développement d'une réponse anticorps spécifique d' OVA. En plus des IgE spécifiques de l'allergène, le système immunitaire de ces souris génère une réponse Th2 (IL-4, IL-5 et IL-13), Th1 (IFN- γ), régulatrice (IL-10) et Th17 (IL-17). Ces réactions immunitaires sont absentes chez les souris qui ne portent pas la mutation et qui possèdent une peau intacte (*wt/wt*) (Fallon et al. 2010).

Des souris déficientes en filaggrine, dites filaggrine-nul (*flg*^{-/-}), décrites par Kawasaki et al., montrent une peau sèche et squameuse entre 3 et 6 jours de vie. Leur épiderme présente des anomalies, comme une perte de l'entrelacement normal des filaments de kératines associée à une augmentation de la susceptibilité au stress mécanique ; un niveau de NMF réduit et une composition en lipides cutanés aberrante. A la suite de l'application d'un haptène, les souris *flg*^{-/-} manifestent une réponse irritante et allergique de contact exagérée.

De plus il y aurait une relation entre les déficiences en filaggrine et la production des cytokines pro-inflammatoires IL-1 (IL-1 α , IL-1 β , IL-18) par les kératinocytes. Les protéases, nécessaires au clivage des pro-IL-1 en cytokines IL-1 actives (cf II.B.1.1.3.1)), ont une activité optimale à un pH plus alcalin que le pH de la surface cutanée.

L'augmentation du pH, liée à la baisse des produits de dégradation acides de la filaggrine, permettrait de faciliter l'activation de ces protéases et donc la production des cytokines pro-inflammatoires (Kezic et al. 2012).

Les déficiences en filaggrine favoriseraient donc l'état inflammatoire de la peau et une diminution de sa protection vis-à-vis des antigènes environnementaux (Cf Figure 12).



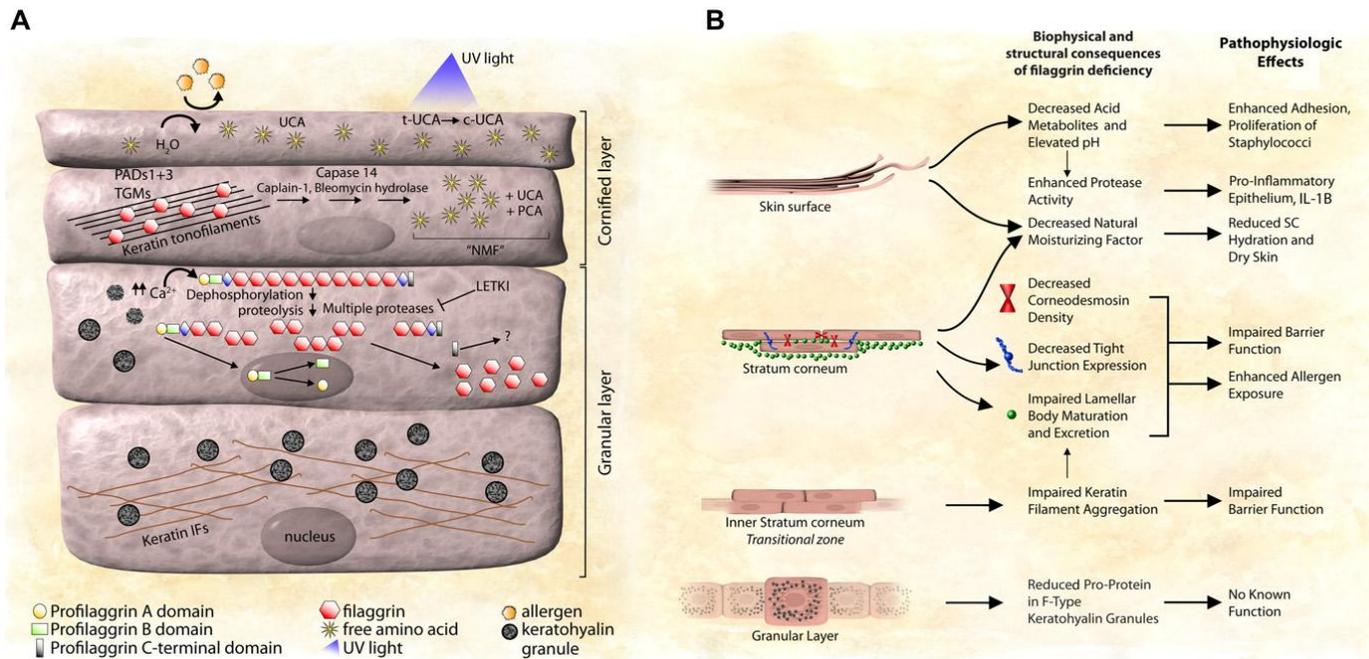


Figure 12: Formation et rôle de la filaggrine dans la peau (A) et les conséquences structurelles et biophysiques de sa déficience (B) (d'après Mc Aleer et al. 2013).

(A) La profilaggrine est constituée par une multitude de copies de filaggrines flanquée d'un domaine de liaison au calcium type S100, des domaines A et B N-terminal et d'une séquence unique C-terminal.

Lors de la différenciation terminale des kératinocytes granuleux en cornéocytes, la dégradation de la profilaggrine est dépendante du calcium et de l'activation de diverses protéases, qui vont entraîner sa déphosphorylation et son clivage en monomères fonctionnels de filaggrine. L'inactivation de LEKTI, qui inhibe ces protéases, est nécessaire pour que le processus puisse être initié.

Ces protéases incluent la caspase-14, la matripase, la prostatine, la kallikréine-5 et l'élastase-2.

Après clivage, la partie N-terminale libre peut être transloquée dans le noyau du kératinocyte où elle pourrait avoir un rôle de signalisation. La fonction du domaine C-terminal n'est pas connue, mais son absence entrainerait la dégradation de la profilaggrine.

Dans les couches les plus externes de la couche cornée, la filaggrine est désaminée et clivée en ses métabolites amino-acides hygroscopiques.

Les peptidylarginine deiminases (PAD) 1 et 3 sont impliquées dans le processus de désamination.

Les métabolites majeurs sont les acides organiques trans-UCA et PCA.

Les produits de dégradation de la filaggrine forment le NMF (Natural Moisturizing Factor), qui contribue à l'hydratation épidermique, au maintien du pH de l'épiderme et joue probablement un rôle dans la protection face aux UVs.



(B) Les mutations touchant le gène codant pour la filaggrine (FLG) entraînent une perte de fonction et une déficience en cette protéine.

Cette déficience est associée à une élévation du pH qui active certaines protéases et pourrait contribuer à l'inflammation du SC ainsi qu'à faciliter l'adhésion et la prolifération des Staphylocoques.

La diminution du NMF réduit l'hydratation du SC et augmente la perte d'eau trans-épidermique (TEWL) ce qui cliniquement augmente l'état de sécheresse de la peau.

La perte de la filaggrine entraîne une désorganisation des filaments de kératine amenant à une altération dans la synthèse et l'organisation des corps lamellaires au sein du SC. Il y a aussi une réduction de la densité des cornéodesmosomes (le pH plus basique favorise l'activité des kalicrines 5 et 7 qui détruisent les cornéodesmosomes) et de l'expression des jonctions serrées (TJ).

Tout ceci désorganise et fragilise le SC, rendant la fonction barrière moins efficace pour lutter contre la pénétration des allergènes.

2.2) Anomalies des systèmes de jonction

Plusieurs systèmes de jonction sont présents dans l'épiderme, comme les hémidesmosomes dans la couche basale, les desmosomes, les cornéodesmosomes de la couche cornée et les TJs retrouvées à l'interface SG-SC.

Ces systèmes permettent d'assurer la cohésion générale de l'épiderme et constituent également une barrière de perméabilité (TJ) (Cf partie I).

Certains défauts dans ces systèmes sont retrouvés dans des pathologies où les lésions de la peau favorisent le phénomène de sensibilisation cutanée.

2.2.1) TJs et claudin-1

Les TJs localisées dans le SG sont reconnues comme constituant la deuxième barrière fondamentale de la peau (après le SC). Ce sont des structures complexes qui scellent les espaces intercellulaires et préviennent les mouvements libres de solutés de par et d'autres des cellules épithéliales (barrière liquide-liquide).

Les claudines (CLDNs), protéines trans-membranaires constituent les composants clés des TJs et dans les TJs du SG, on retrouve notamment la claudin-1 et la claudin-4.

Il a été montré dans des études récentes que le blocage des cldn-1 favorise l'augmentation de la perméabilité épidermique, par réduction de l'intégrité des TJs (Nakajima et al. 2015).

Les dysfonctions des TJs dans le SG vont avoir un impact sur la structure et la formation du SC.

En effet des souris déficientes en claudin-1, montrent une formation anormale du SC et une fonction barrière réduite. Le SC est plus fin, plus compact et la morphologie des cornéocytes est anormale ; la composition en lipides notamment des céramides est modifiée ; et le processus de transformation de la profilaggrine en filaggrine est altéré (Sugawara et al. 2013).



Ces souris meurent rapidement et présentent une peau ridée caractéristique, une sévère déshydratation et une perméabilité épidermique plus élevée (Furuse et al. 2002).

Une étude récente a montré que les TJs sont défectueuses chez les patients atteints de DA. La claudin-1 est sélectivement réduite et leur épiderme montre des défauts de résistance et dans le transport des ions.

Hypothétiquement, la réduction de l'expression de la claudin-1 dans l'épiderme des patients atteints de DA pourrait favoriser la pénétration de nombreux antigènes environnementaux, amenant à une plus grande sensibilisation aux allergènes ainsi qu'à une plus grande susceptibilité aux irritants et polluants (De Benedetto et al. 2011).

2.2.2) Cornéodesmosomes et desquamation

La desquamation est un processus bien orchestré, contrôlé par un réseau de protéases, elles-mêmes régulées par des inhibiteurs de protéases et par le pH cutané. (Kubo et al. 2012).

Les protéases les mieux caractérisées dans le processus de desquamation sont les KLKs et notamment les KLK5 et 7, inhibées spécifiquement par la protéine LEKTI dont le fonctionnement est pH dépendant. En condition normale, le pH neutre des couches profondes du SC permet l'activation de LEKTI qui empêche les KLKs de fonctionner. A l'inverse, dans les couches plus externes du SC, le pH plus acide inhibe LEKTI ce qui laisse l'opportunité aux KLKs d'exercer leur fonction de digestion de la cornéodesmosine et ainsi le processus de desquamation peut être engagé (Deraison et al. 2007).

Dans les conditions pathologiques, le processus de desquamation peut être accéléré ou être engagé trop tôt lors de la différenciation épidermique.

C'est le cas dans les mutations du gène codant pour LEKTI, le gène serine peptidases inhibitor Kazal type 5 (ou SPINK5).

Des études sur des souris mutantes pour le gène SPINK, confirment que les déficiences en LEKTI amènent à une augmentation de l'activité de la KLK5 et une destruction de la cornéodesmosine suivie par le détachement du SC (Yang et al 2004).

La perte de la fonction de SPINK5 cause le syndrome de Netherton, pathologies sévères caractérisées par des lésions chroniques semblables à celles de la DA, une sensibilisation allergénique exacerbée et d'autres désordres atopiques comme l'asthme ou la rhinite allergique. Des études ont montré que des polymorphismes de ce gène étaient présents dans la DA et seraient à l'origine de la production de défauts du SC similaires mais plus modérés (Walley et al. 2001).

Des mutations dans le gène codant la cornéodesmosine (CDSN) amènent à une absence totale d'expression ou à l'expression résiduelle d'un fragment non fonctionnelle de cette protéine ce qui est à l'origine du syndrome de desquamation cutané de type B. Dans cette pathologie, les cornéodesmosomes possèdent une résistance mécanique plus faible et ils sont facilement clivés à l'interface SG/SC. La sensibilisation transcutanée est accrue et cette pathologie, comme dans le syndrome de Netherton, est associée à des dermatites chroniques, de l'asthme, des rhinites allergiques et un taux d'IgE élevé (Oji et al. 2010).



Les anomalies des systèmes de jonction sont à l'origine de pathologies plus ou moins sévères, qui montrent que l'intégrité de la barrière cutanée est un facteur important pour limiter le phénomène de sensibilisation allergique initiée par la peau.

2.4) Anomalies des lipides cutanés

Les lipides épidermiques prennent leurs origines des corps lamellaires des KRTs du SG. Ils y sont stockés sous forme de précurseurs, comme les glucosylcéramides, les sphingomyélines, les phospholipides et le cholestérol. Ces précurseurs seront traités enzymatiquement pour donner les lipides terminaux de la matrice extracellulaire du SC : les céramides (CERs) et les acides gras libres (ou Free Fatty Acids (FFAs)). Les corps lamellaires contiennent pour cela de nombreuses enzymes telles que les phospholipases A2, les β -glucocérébrosidases et les sphingomyélinases, qui sont activées de façon optimale à un pH proche de 5,5 (Feingold et Elias 2014) (cf annexe II.B).

Par exocytose des corps lamellaires, ces lipides seront libérés dans les espaces intercellulaires à l'interface SC/SG (Elias 1983). La matrice lipidique, représentant ainsi 10% de la masse du SC, possède une organisation lamellaire et une composition unique avec approximativement 50% de céramides, 25% de cholestérol, 15% d'acides gras libres et très peu de phospholipides (Feingold et Elias 2014).

Certains lipides vont former l'enveloppe lipidique des cornéocytes. Ce sont essentiellement des lipides non polaires céramidiques, ω -hydroxycéramides et des FFAs. Ils se lient à l'enveloppe protéique des cornéocytes, principalement aux résidus glutamate de l'involucrine (Marekov et Steinert 1998).

La matrice lipidique du SC constitue la barrière de perméabilité de la peau face au mouvement d'eau et d'électrolytes mais aussi face aux antigènes et aux substances nocives extérieurs. En plus de ce rôle dans la formation de la barrière de perméabilité, les lipides extracellulaires ont d'autres rôles clés dans la biologie du SC, comme dans le maintien du pH acide, dans la desquamation des cornéocytes, dans le maintien de l'hydratation de la peau et dans le maintien de la structure globale de l'épiderme (Elias 2014).

Il a été démontré, dans des pathologies dans lesquelles la barrière cutanée est lésée que les taux de lipides pouvaient être diminués, notamment le taux de céramides. Des études montrent que des patients atteints de DA, lésionnelles ou non lésionnelles, montrent un taux de CERs et plus particulièrement de CERs 1 et 3 plus faibles, en comparaison aux individus sains (Nardo et al. 1998 ; Imokawa et al. 1991).

De plus, une diminution des ω -hydroxycéramides liés à la couche cornée des cornéocytes, a été trouvée dans les peaux lésionnelles des patients atteints de DA. Dans la peau saine, il représente 46-53% du poids des lipides liés, alors que ce taux peut être diminué à 23-28% dans les peaux atopiques non lésionnelles et jusqu'à 10-25% dans les peaux atopiques présentant des lésions (Kaiser et al. 2002).



Un modèle murin utilisant des souris connu pour leur capacité à développer des lésions de DA, illustre l'importance des CERs dans la prévention de la sensibilisation à un allergène. En effet, chez ces souris, le développement des lésions de DA, induites par l'exposition cutanée aux allergènes acariens, peut être bloqué par l'application de céramides synthétiques. Il y a diminution de la réaction inflammatoire locale, diminution de l'expression d'IL-4 et de TNF- α et diminution de l'infiltration des leucocytes et des cellules mastocytaires.

Ce modèle suggère qu'une matrice lipidique intacte dans le SC permet de prévenir la pénétration épidermique des allergènes et le développement des lésions allergiques (Kang et al. 2008).



Conclusion

Dans la peau saine, l'intégrité de la barrière cutanée constitue le facteur essentiel de protection contre les agressions extérieures. Dans une peau lésée ou altérée, que ce soit de façon innée ou induite, on peut mettre en évidence un engagement du Système Immunitaire Cutané plus facilement. La réactivité des cellules immunitaires est augmentée et la pénétration des antigènes est favorisée, le tout aboutissant au déclenchement de la phase de sensibilisation allergique.

Nous ne sommes pas tous égaux au regard de la protection que nous apporte la peau. Certains individus sont prédisposés, à un degré plus ou moins important, à une fragilité de la barrière cutanée. Dans ces cas-là on constate une susceptibilité à développer des pathologies allergiques cutanées mais aussi systémiques (asthme, rhinite...). La peau apparaît comme une route, plus ou moins empruntable en fonction des individus, vers une sensibilisation locale et/ou systémique aux allergènes, toujours plus nombreux, de l'environnement.

Nos habitudes de tous les jours, sous formes de sollicitations mécaniques et chimiques de la peau, qui nous apparaissent comme saines, sont-elles en adéquation avec le fonctionnement normal de la peau et ne sont-elles pas considérées comme des signaux de danger par notre système immunitaire ?



Références bibliographiques

Agren UM., Tammi RH., Tammi MI. Reactive oxygen species contribute to epidermal hyaluronan catabolism in human skin organ culture. *Free Radic Biol Med* 1997 ; 23 : 996-1001.

Akdis M., Akdis CA. Therapeutic manipulation of immune tolerance in allergic disease. *Nature Reviews* 2009 ; 8 : 645-660.

Amigorena S. Présentation antigénique par les cellules dendritiques. *Médecine/Sciences* 1999 ; vol 15 : 931-938.

Anderson C., Hehr A., Robbins R. et al. Metabolic requirements for induction of contact hypersensitivity to immunotoxic polyaromatic hydrocarbons. *J Immunol* 1995 ; 155 : 3530-3537.

Angelova-Fischer I., Fernandez IM., Donnadieu MH et al. Injury to the *Stratum Corneum* induces in vivo expression of human thymic stromal lymphopoietin in the epidermis. *J Inv Dermatol* 2010 ; 130 : 2505-2507.

Antonopoulos C., Cumberbatch M., Dearman R.J., et al. Functional caspase-1 is required for Langerhans cell migration and optimal contact sensitization in mice. *J Immunol* 2001 ; 166 : 3672-3677.

Aptula A., Roberts D., Pease C. Haptens, prohaptens and pre-haptens, or electrophiles and proelectrophiles ? *Contact Dermatitis* 2007 ; vol 56 : 54-56.

Averbeck M., Gebhardt C., Emmrich F., et al. Immunologic principles of allergic disease. *JDDG* 2007 ; 5 : 1015-1028.

Banchereau J., Steinman R. Dendritic cells and the control of immunity. *Nature Reviews* 1998 ; 392 : 245-252.

Bates EE., Fournier N., Garcia E., et al. APCs express DCIR, a novel C-type lectin surface receptor containing an immunoreceptor tyrosine-based inhibitory motif. *J Immunol* 1999 ; 163 : 1973-1983.

Berard F., Marty JP., Nicolas JF. Allergen penetration through the skin. *Eur J Dermatol* 2003 ; vol 13 : 324-330.

Black AP., Ardern-Jones MR., Kasprowicz V., et al. Human keratinocyte induction of rapid effector function in antigen-specific memory CD4+ and CD8+ cells. *Eur J Immunol* 2007 ; 37 : 1485-1493.

Bo Nielsen J., Benfeldt E., Holmgaard R. Penetration through the skin barrier. *Skin barrier function, Current problems in dermatology, Karger*, 2016 ; vol 49 : 103-111.

Bonilla FA., Oettgen HC. Adaptive immunity. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 125 : S33-40.



Bos JD. Skin immune system : cutaneous immunology and clinical immunodermatology. 2004 ; 3rd Ed.

Bursch LS., Kaplan DH., Wang L., et al. Identification of a novel population of Langerin+ dendritic cells. *J Exp Med* 2007 ; 204 : 3147-3156.

Byamba D., Dong Hyun K., Wen H.U., et al. Different characteristics of reactive oxygen species production by human keratinocyte cell line cells in response to allergens and irritants. *Exp Dermatol* 2011 ; 21 : 99-103.

Byamba D., Tae Gyun K., Dong Hyun K., et al. The roles of reactive oxygen species produced by contact allergens and irritants in Monocytes-derived dendritic cells. *Annales de Dermatologie* 2010 ; 22, n°3 : 270-278.

Carramolino L., Kremer L., Goya I., et al. Down-regulation of the beta-chemokine receptor CCR6 in dendritic cells mediated by TNF-alpha and IL-4. *J Leukocyte Biol* 1999 ; vol 66, n°5 : page 837.

Cassel S.L., Joly S., Sutterwala F.S. The NLRP3 inflammasome : a sensor of immune danger signals. *Sem Immunol* 2009 ; volume 21, issue 4 : 194-198.

Chaplin DD. Overview of the immune response. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 125 : S3-S23.

Chodaczek G., Bacsi A., Hazra TK., et al. Ragweed pollen-mediated IgE-independent release of biogenic amines from mast cells via induction of mitochondrial dysfunction. *Mol Immunol* 2009 ; 46 : 2505-2514.

Claudy A. Les lipides cutanés : de la physiologie à la clinique. *Pathologie biologie, Colloque sur les lipides de la peau* 2003 ; 51 : 260-263.

Dai X., Sayama K., Tohyama M., et al. Mite allergen is a danger signal for the skin via activation of inflammasome in keratinocytes. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; volume 127, Issue 3 : 806-814.

De Benedetto A., Rafaels NM., Ivanov AI., et al. Tight junction defects in patient with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011 ; 127 : 773-786.

Deraison C., Bonnart C., Lopez F., et al. LEKTI fragments specifically inhibit KLK5, KLK7, and KLK14 and control desquamation through a pH-dependent interaction. *Mol Biol Cell* 2007 ; 18 : 3607-3619.

Dereure O. Acide hyaluronique et immunité. *Annales de dermatologie* 2010 ; 137, supplément 1 : S26-S29.

Dieu-Nosjean MC., Massacrier C., Homey B., et al. Macrophage inflammatory protein 3 α is expressed at inflamed epithelial surfaces and is the most potent chemokine known in attracting Langerhans cell precursors. *J Exp Med* 2000 ; vol 192 : 705-717.

Dreno B. Anatomie et physiologie de la peau et de ses annexes. *Annales de dermatologie* 2009 ; vol 136, supplément 6, S247-S251.

Dubois B., Henri S., Kissenpfennig A., et al. Dynamics and function of Langerhans cells in vivo : dermal dendritic cells colonize lymph node areas distinct from slower migrating Langerhans cells. *Immunity* 2005 ; vol 22, Issue 5 : 643-654.



Dudeck A., Dudeck J., Scholten J. et al. Mast cells are key promoters of contact allergy that mediate the adjuvant effects of haptens. *Immunity* 2011 ; 34 : 973-984.

Ebner S., Ehammer Z., Holzmann S., et al. Expression of C-type lectin receptors by subsets of dendritic cells in human skin. *International Immunology* 2004 ; vol 16, n°6 : 877-887.

Egawa G., Kawasaki H., Moniaga CS., et al. Flaky tail mouse denotes human atopic dermatitis in the steady state and by topical application with *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. *Am J Pathol* 2010 ; 176 : 2385-2393.

Elias PM. Epidermal lipids, barrier function and desquamation. *J Inv Dermatol* 1989 ; 80 : 44-49.

Elias PM. Lipid abnormalities and lipid-based repair strategies in atopic dermatitis. *Biochim Biophys Acta* 2014 ; 1841 : 323-330.

Ermertcan A.T, Ozturk F., Gunduz K. Toll-like receptors and skin. *J Eur Ac Dermatol Venereol JEADV* 2011 ; 25 : 997-1006.

Esser P., Wölfle U., Dürr C. et al. Contact sensitizers induce skin inflammation via ROS production and hyaluronic acid degradation. *PLoS ONE* 2012 ; volume 7, Issue 7 : 16 pages.

Fallon PG., Sasaki T., Sandilands A., et al. A homozygous frameshift mutation in the murine filaggrin gene facilitates enhanced percutaneous allergen priming. *Nat Genet* 2010 ; 41 : 602-608.

Feingold KR. et Elias PM. Role of the lipids in the formation and maintenance of the cutaneous permeability barrier. *Biochim Biophys Acta* 2014 ; 1841 : 280-294.

Flacher V., Bouschbacher M., Verronèse E., et al. Human Langerhans cells express a specific TLR profile and differentially respond to viruses and gram-positive bacteria. *J Immunol* 2006 ; 177 : 7959-7967.

Flacher V., Noordegraaf M., Stoitzner P., et al. Functional redundancy of Langerhans cells and Langerin+ dermal dendritic cells in contact hypersensitivity. *J Inv Dermatol* 2010 ; vol 130 : 2752-2759.

Flores-Romo L. In vivo maturation and migration of dendritic cells. *Immunology* 2001 ; 201 : 255-262.

Forster R., Davalos-Miszlitz AN., Rot A. CCR7 and its ligands : balancing immunity and tolerance. *Nature Reviews* 2008 ; 8 : 362-371.

Furuse M., Hata M., Furuse K., et al. Claudin-based tight junctions are crucial for the mammalian epidermal barrier : a lesson from claudin-1-deficient mice. *J Cell Biol* 2002 ; 156 : 1099-1111.

Galli S. et Tsai M. IgE and mast cells in allergic disease. *Nat Med* 2013 ; 18 : 693-704.

Geijtenbeek T., Gringhuis S. Signalling through C-type lectin receptors : shaping immune responses. *Nature Reviews* 2009 ; 9 : 465-479.

Germain R. MHC-Dependent antigen processing and peptide presentation : providing ligands for T lymphocytes activation. *Cell Reviews* 1994 ; 76 : 287-299.



Girolomoni G., Sebastiani S., Albanasi C., et al. T-cell subpopulations in the development of atopic and contact allergy. *Curr Op Immunol* 2001 ; 13 : 733-737.

Gittler JK., Krueger JG., Guttman-Yassky E. Atopic dermatitis results in intrinsic barrier and immune abnormalities : Implications for contact dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2013 ; 131 : 300-313.

Gopinathan K. M., Gary W. C., Majella E.L. The structure and function of the stratum corneum. *Int J Pharmaceutics* 2012 ; vol 435 : 3-9.

Gringhuis S., Kaptein T., Wevers BA., et al. Fucose specific DC-SIGN signalling directs T helper cell type –2 responses via IKKε- and CYLD dependent Bcl3 activation. *Nat comm* 2014 ; 5 : 3898.

Groves RW., Mizutani H., Kieffer JD., et al. Inflammatory skin disease in transgenic mice that express high levels of interleukin 1 alpha in basal epidermis. *Proc Nat Acad Sci PNAS* 1995 ; vol 92 : 11874-11878.

Haftak M. Epidermal barrier disorders and corneodesmosome defects. *Cell Tissue Res* 2015 ; 360 : 483-490.

Hashimoto D., Chow A., Noizat C., et al. Tissue-resident macrophages self maintain locally through-out adult life with minimal contribution from circulating monocytes. *Immunity* 2013 ; 38 :792-804.

Hatano Y., Man MQ., Uchida Y., et al. Maintenance of an acidic stratum corneum prevents emergence of murine atopic dermatitis. *J Inv Dermatol* 2009 ; 129 : 1824-1835.

Hener P., Leyva-Castillo JM., Jiang H., et al. TSLP produced by keratinocytes promotes allergen sensitization through skin and thereby triggers atopic march in mice. *J Inv Dermatol* 2013 ; 133 : 154-163.

Hennino A., Marty JP, Nicolas JF. Pénétration des allergènes protéiques par voie cutanée. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique* 2005 ; 45 : 50-53.

Hoffman H.M., Wanderer A.A. Inflammasome and IL-1β-mediated disorders. *Curr Allergy Asthma Rep* 2010 ; 10 : 229-235.

Humbert P. Conséquences fonctionnelles des perturbations des lipides cutanés. *Pathologie biologie, colloque sur les lipides de la peau* 2003 ; 51 : 271-274.

Hwang S. Homeward bound : How do skin dendritic cells find their way into the lymph system. *J Inv Dermatol* 2012 ; 132 : 1070-1073.

Imokawa G., Akihito A., Jin K., et al. Decreased level of ceramides in stratum corneum of atopic dermatitis : an etiologic factor in atopic dry skin ? *J Inv Dermatol* 1991 ; 96 : 526-526.

Islam S., Luster A. T cell homing to epithelial barriers in allergic disease. *Nat Med* 2013 ; 18 : 10 pages.

Ito T., Wang YH., Duramad O., et al. TSLP activated dendritic cells induce an inflammatory T helper type 2 cell response through OX40. *J Exp Med* 2005 ; vol 202 : 1213-1223. *J Inv Dermatol* 2007, 127:1956–1963.



Janeway C. B-cell activation by armed T cells. *Immunobiology : The immune system in health and disease 5th edition 2001* ; Chapitre 9.

Kabashima K., Shiraishi N., Sugita K., et al. CXCL12-CXCR4 engagement is required for the migration of cutaneous dendritic cells. *Am J Pathol 2007* ; 171 : 1249-1257.

Kaiser HW., Macheleidt O., Sandhoff K. Deficiency of epidermal protein-bound ω -hydroxyceramides in atopic dermatitis. *J Inv Dermatol 2002* ; 119 : 166-173.

Kang JS., Yoon WK., Youm JK., et al. Inhibition of atopic dermatitis-like skin lesions by topical application of a novel ceramide derivative, K6PC-9p, in NC/Nga mice. *Exp Dermatol 2008* ; 17 : 958-964.

Kaplan DH., Jenison MC., Saeland S. Epidermal Langerhans cell-deficient mice develop enhanced contact hypersensitivity. *Immunity 2005* ; vol 23 : 611-620.

Kaplan DH., Kissenpfennig A., Clausen BE. Insights into Langerhans cell function from Langerhans cell ablation models. *Eur J Immunol 2008* ; vol 38 : 2369-2376.

Kawasaki H., Nagao K., Kubo A., et al. Altered *Stratum corneum* barrier enhanced percutaneous immune responses in filaggrin-null mice. *J Allergy Clin Immunol 2012* ; 129 : 1538-1546.

Kezic S., O'Regan GM., Lutter R., et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the *Stratum corneum* of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *J Allergy Clin Immunol 2012* ; 129 : 1031-1039.

Köck A., Schwarz T., Kirnbauer R., et al. Human keratinocytes are a source for tumor necrosis factor α : evidence for synthesis and release upon stimulation with endotoxin or ultraviolet light. *J Exp Med 1990* ; vol 172 : 1609-1614.

Kubo A., Nagao K., Amagai M. Epidermal barrier dysfunction and cutaneous sensitization in atopic diseases. *J Clin Inv 2012* ; 122 : 440-447.

Kuo I., Yoshida T., De Benedetto A., et al. The cutaneous innate immune response in patients with atopic dermatitis. *Clin Reviews Allergy Immunol 2013* ; 131 : 266-278.

Lee HJ. et Lee SH. Epidermal permeability barrier defects and barrier repair therapy in atopic dermatitis. *Allergy, Asthma Immunol Research 2014* ; 6 : 276-287.

Marekov LN., Steinert PM. Ceramides are bound to structural proteins of the human foreskin epidermal cornified cell envelope. *J Biol Chem 1998* ; 273 : 17763-17770.

Martin S.F. New concepts in cutaneous allergy. *Contact dermatitis Review Article 2014* ; 72 : 2-10.

Martin S.F., Esser P.R., Weber F.C., et al. Mechanisms of chemical-induced innate immunity in allergic contact dermatitis. *ALLERGY Eur J Allergy Clin Immunol 2011* ; 66 : 1152-1163.

Martinon F., Mayor A., Tschopp J. The inflammasomes : guardians of the body. *Annu Rev Immunol 2009* ; vol 27 : 229-265.



Marty JP. Comment une protéine peut pénétrer la peau. *Progrès en dermato-allergologie GERDA* 2007 ; 1-6.

Marty JP. Physiopathologie de la pénétration cutanée. *Progrès en dermato-allergologie GERDA* 2004 ; 165-176.

Masson F. Acide hyaluronique et hydratation cutanée. *Annales de dermatologie* 2010 ; 137, supplément 1 : S23-S25.

Metz M. et Maurer M. Innate immunity and allergy in the skin. *Curr Op Immunol* 2009 ; 21 : 687-693.

Miller S. L., Modlin L.R. Toll-like receptors in the skin. *Semin Immunopathol* 2007 ; 29 : 15-26.

Mocsai G. et al. Severe skin inflammation and filaggrin mutation similarly alter the skin barrier in patient with atopic dermatitis. *Brit J Dermatol* 2013 ; 170 : 617-624.

Nakajima M., Nagase S., Lida M., et al. Claudin-1 binder enhances epidermal permeability in a human keratinocytes model. *J Pharmacol Exp Ther* 2015 ; 354 : 440-447.

Nardo AD., Wertz P., Gianetti A., et al. Ceramide and cholesterol composition of the skin of patients with atopic dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1998 ; 78 : 27-30.

Nickoloff BJ., Naidu Y. Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1994 ; 30 : 534-545.

Nickoloff BJ., Turka LA. Immunological functions of non-professional antigen-presenting cells : new insights from studies of T-cell interactions with keratinocytes. *Immunol Today* 1994 ; 15 : 464-469.

Nishijima T., Tokura Y. Imokawa G. et al. Altered permeability and disordered cutaneous immunoregulatory function in mice with acute barrier disruption. *J Inv Dermatol* 1997 ; 109 : 175-182.

Noirey N., Staquet MJ., Gariazzo MJ., et al. Relationship between expression of matrix metalloproteinases and migration of epidermal and in vitro generated Langerhans cells. *Eur J Cell Biol* 2002 ; 81 : 383-389.

Oblak A., Pohar J., Jerala R. MD-2 determinants of nickel and cobalt-mediated activation of human TLR4. *PLOS ONE* 2015 ; vol 10 : 15 pages.

Oji V., Eckl KM., Aufenvenne K., et al. Loss of corneodesmosin leads to severe skin barrier defects, pruritus and atopy : unraveling the peeling skin disease. *Am J Hum Genet* 2010 ; 87 : 274-281.

Ono S. et Kabashima K. Novel insights into the role of immune cells in skin and inducible skin-associated lymphoid tissue. *Allergo J Int* 2015 ; 24 : 170-179.

Owen J., Punt J., Stranford S. Le système du complément. *Kuby Immunologie* 2014 ; Partie II, Chapitre 6 : p187.

Oyoshi MK., Murphy GF., Geha RS. Filaggrin deficient mice exhibit Th17-dominated skin inflammation and permissiveness to epicutaneous sensitization with protein antigen. *J Allergy Clin Immunol* 2009 ; 124 : 485-493.



Palmer CN., Irvine AD., Zhao Y., et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 441-446.

Platts-Mills T., Woodfolk J.A. Allergens and their role in the allergic immune response. *Immunol Reviews* 2011 ; vol 242 : 51-68.

Proksch E., Brandner JM., Jensen JM. The skin : an indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008 ; 17 :1063-1072.

Proksch E., Brasch J., Sterry W. Influence of epidermal permeability barrier disruption and Langerhan' cell density on allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1997 ; 77 : 102-104.

Proksch E., Brasch J., Sterry W. Integrity of the permeability barrier regulates epidermal Langerhans cell density. *Br J Dermatol* 1996 ; 134 : 630-638.

Prost-Squarcioni C. La couche cornée et sa formation : base morphologique et biochimique. *Ann Dermatol Venereol* 2007 ; 134 : 2S7-2S17.

Prost-Squarcioni C., Freitag S., Heller M., et al. Histologie fonctionnelle du derme. *Ann Dermatol Venereol* 2008 ; 135 : 1S5-1S20.

Rabourdin-Combe C., Bertolino P., Calin-Laurens V., et al. La présentation de l'antigène aux lymphocytes T. *Médecine/Sciences* 1991 ; vol 7 : 674-680.

Raghavan B., Martin E., Esser P., et al. Metal allergen nickel and cobalt facilitate TLR4 homodimerization independently of MD2. *EMBO Rep* 2012 ; vol 13 : 1109-1115.

Ratzinger G., Stoitzner P., Ebner S., et al. Matrix metalloproteinases 9 and 2 are necessary for the migration of Langerhans cells and dermal dendritic cells from human and murine skin. *J Immunol* 2002 ; 168 : 4361-4371.

Revillard JP. Immunologie. *De Boeck 4ème Edition* 2001 ; 595 pages.

Roediger B., Guan L., Smith A. Visualizing dendritic cell migration within the skin. *Histochem Cell Biol* 2008 ; 130 : 1131-1146.

Romagnani S. T-cell subsets (Th1 versus Th2). *Ann Allergy, Asthma, Immunol* 2000 ; 85 : 9-21.

Romagnani S. The role of lymphocytes in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 : 399-408.

Royer PJ., Emara M., Yang C., et al. The mannose receptor mediates the uptake of diverse native allergens by dendritic cells and determines allergen-induced T cell polarization through modulation of IDO activity. *J Immunol* 2010 ; 183 : 1522-1531.

Salazar F., Sewell HF., Shakib F., et al. The role of lectins in allergic sensitization and allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2013 ; 132 : 27-36.

Samson M., Aubry F. Parmentier M. Que sont les chimiokines ? *Médecine/Sciences* 1999 ; 15 : 966-973.



Sandilands A., Hull PR., O'Regan GM., et al. Comprehensive analysis of the gene encoding filaggrin uncovers prevalent and rare mutations in ichthyosis vulgaris and atopic eczema. *Nat Genet* 2007 ; 39 : 650-654.

Schaefer H., Lademann J. The role of follicular penetration. A differential view. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2001 ; Suppl 1, 14 : 23-27.

Scheurer S., Toda M., Vieths S. What makes an allergen ? *Clin Exp Allergy* 2015 ; 45 : 1150-1161.

Schmuth M., Neyer S., Rainer C., et al. Expression of the CC chemokine CCL20 in human epidermis with impaired permeability barrier function. *Exp Dermatol* 2002 ; 11 : 135-142.

Schulz C., Gomez Perdiguero E., Chorro L. et al. A lineage of myeloid cells independent of Myband hematopoietic stem cells. *Science* 2012 ; 336 : 86-90.

Shoda T., Futamura K., Orihara K. et al. Recent advances in understanding the roles of vascular endothelial in allergic inflammation. *Allergology International* 2016 ; 65 :21-29.

Sica A., Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization in vivo veritas. *J Clin Inv* 2012 ; 122 : 787-795.

Singer KH., Tuck DT., Sampson HA., et al. Epidermal keratinocytes express the adhesion molecule intercellular adhesion molecule-1 in inflammatory dermatoses. *J Invest Dermatol* 1989 ; 92 : 746-750.

Smith JF., Irvine AD., Terron-Kwiatkowski A., et al. Loss-of-function mutations in the gene encoding filaggrin cause ichthyosis vulgaris. *Nat Genet* 2006 ; 38 : 337-342.

Stoitzner P., Pfaller K., Stössel H., et al. A close-up view of migrating Langerhans cells in the skin. *J Invest Dermatol* 2002 ; 118 : 117-125.

Stone KD., Prussin C., Metcalfe DD. IgE, mast cells, basophils, and eosinophils. *J Allergy Clin Immunol* 2010 ; 125 : S73-S80.

Strid J., Hourihane JO., Kimber I., et al. Disruption of the stratum corneum allows potent epicutaneous immunization with protein antigens resulting in a dominant systemic Th2 response. *Eur J Immunol* 2004 ; 34 : 2100-2109.

Structure de la peau. *Annales de dermatologie et vénéréologie* 2005 ; 132 : 8S5-48.

Structure des annexes cutanées. *Annales de dermatologie et de vénéréologie* 2005 ; 132 : 8S5-48.

Sugawara T., Iwamoto N., Akashi M., et al. Tight junction dysfunction in the stratum granulosum leads to aberrant stratum corneum barrier function in claudin-1 deficient mice. *J Dermatol Sci* 2013 ; 70 : 12-18.

Suto H., Nakae S., Kakurai M., et al. Mast cell-associated TNF promotes dendritic cell migration. *J Immunol* 2006 ; vol 176, n°7 : 4102-4112.

Tay SS., Roediger B., Tong PL., et al. The skin resident immune network. *Curr Derm Rep* 2014 ; 3 : 13-22.



Tschopp J., Schroder K. NLRP3 inflammasome activation : the convergence of multiple signalling pathways on ROS production ? *Nature Reviews* 2010 ; 10 : 210-215.

Udey MC., Peck RD., Pentland AP., et al. Antigen-presenting cells in essential fatty acid-deficient murine epidermis : keratinocytes bearing class II antigens may potentiate the accessory cell function of Langerhans cells. *J Inv Dermatol* 1991 ; 96 : 950-958.

Valladeau J., Saeland S. Cutaneous dendritic cells. *Sem Immunol* 2005 ; 17 : 273-283.

Van der Veen J.W., Vandebriel R.J., Van Loveren H., et al. Keratinocytes, innate immunity and allergic contact dermatitis – Opportunities for the development of in vitro assays to predict the sensitizing potential of chemicals. « *Contact dermatitis* » 2011 ; Chapitre 3 : 39-53.

Van Endert P. Apprêtement des antigènes présentés par les molécules de classe I du CMH. *Médecine/Sciences* 2006 ; vol 22 : 727-732.

Vascularisation, innervation cutanée et récepteurs à la sensibilité de la peau et de ses annexes. *Annales de dermatologie et vénéréologie* 2005 ; 132 : 8S5-8S48.

Walley AJ., Chavanas S., Moffatt MF., et al. Gene polymorphism in Netherton and common atopic disease. *Nat Genet* 2001 ; 29 : 175-178.

Wang HW., Tedla N., Lloyd AR., et al. Mast cell activation and migration to lymph nodes during induction of an immune response in mice. *J Clin Inv* 1998 ; 102 : 1617-1626.

Watanabe H., Gaide O., Petrilli V., et al. Activation of the IL-1[beta]-processing inflammasome is involved in contact hypersensitivity. *J Inv Dermatol* 2007 ; 127 : 1956-1963.

Weber-Matthiesen K., Sterry W. Organization of the monocyte / macrophage system of normal human skin. *J Inv Dermatol*. 1990 ; 95 :83-89.

Williams C. et Galli S.The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. *J Allergy Clin Immunol* 2000 ; 105 ; 847-849.

Wollenberg A. et al. Expression and function of the mannose receptor CD206 on epidermal dendritic cells in inflammatory skin diseases. *J Inv Dermatol* 2002 ; vol 118 : 327-334.

Wood LC., Jackson SM., Elias PM., et al. Cutaneous barrier perturbation stimulates cytokine production in the epidermis of mice. *J Clinical Inv* 1992 ; 90 : 482-487.

Yang T., Liang D., Koch PJ., et al. Epidermal detachment, desmosomal dissociation, and destabilization of corneodesmosin in Spink5^{-/-} mice. *Genes Dev* 2004 ; 18 : 2354-2358.



Annexes

Annexe I : Les épithéliums simples et l'épithélium stratifié de l'épiderme.....	89
Annexe II : Structure et organisation des lipides épidermiques	91



Annexe I

Les épithéliums simples et l'épithélium stratifié de
l'épiderme



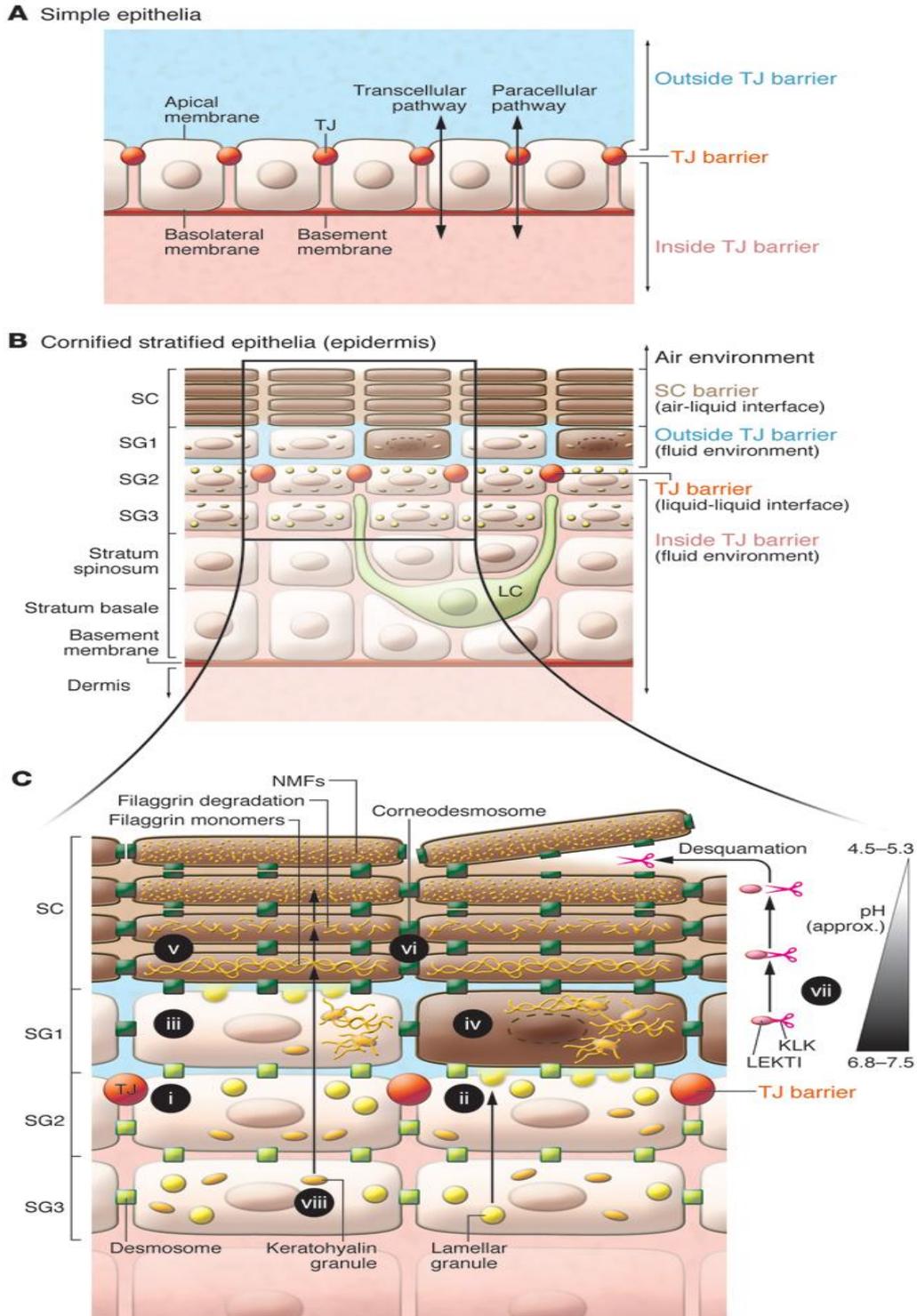


Figure I : Représentation schématique des structures dans les épithéliums simples (A) et dans l'épithélium stratifié de l'épiderme (B) ; (C) Différenciation terminale en relation avec les TJs : i. Formation des TJs par les cellules SG2 ; ii. Sécrétion des corps lamellaires par les cellules SG2 ; iii. Les cellules SG1 perdent leur TJs ; iv. Processus de cornification ; v. Cornéocytes matures ; vi. Cornéodesmosomes ; vii. Processus de desquamation (d'après Kubo et al. 2012).



Annexe II

Structure et organisation des lipides épidermiques



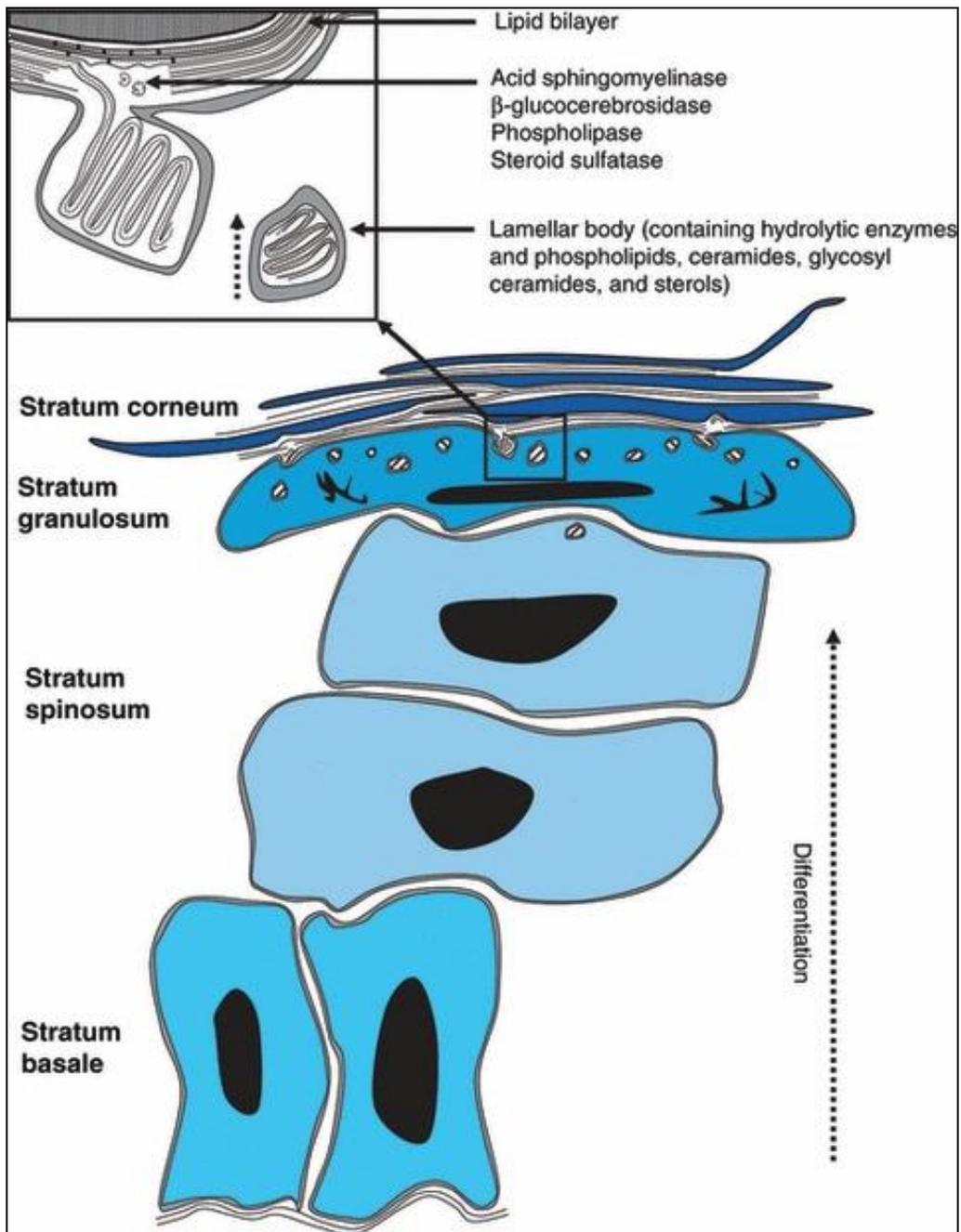


Figure II.A : Formation des lamelles lipidiques à l'interface *Stratum Granulosum/Stratum Corneum* (d'après Proksch et al. 2008).



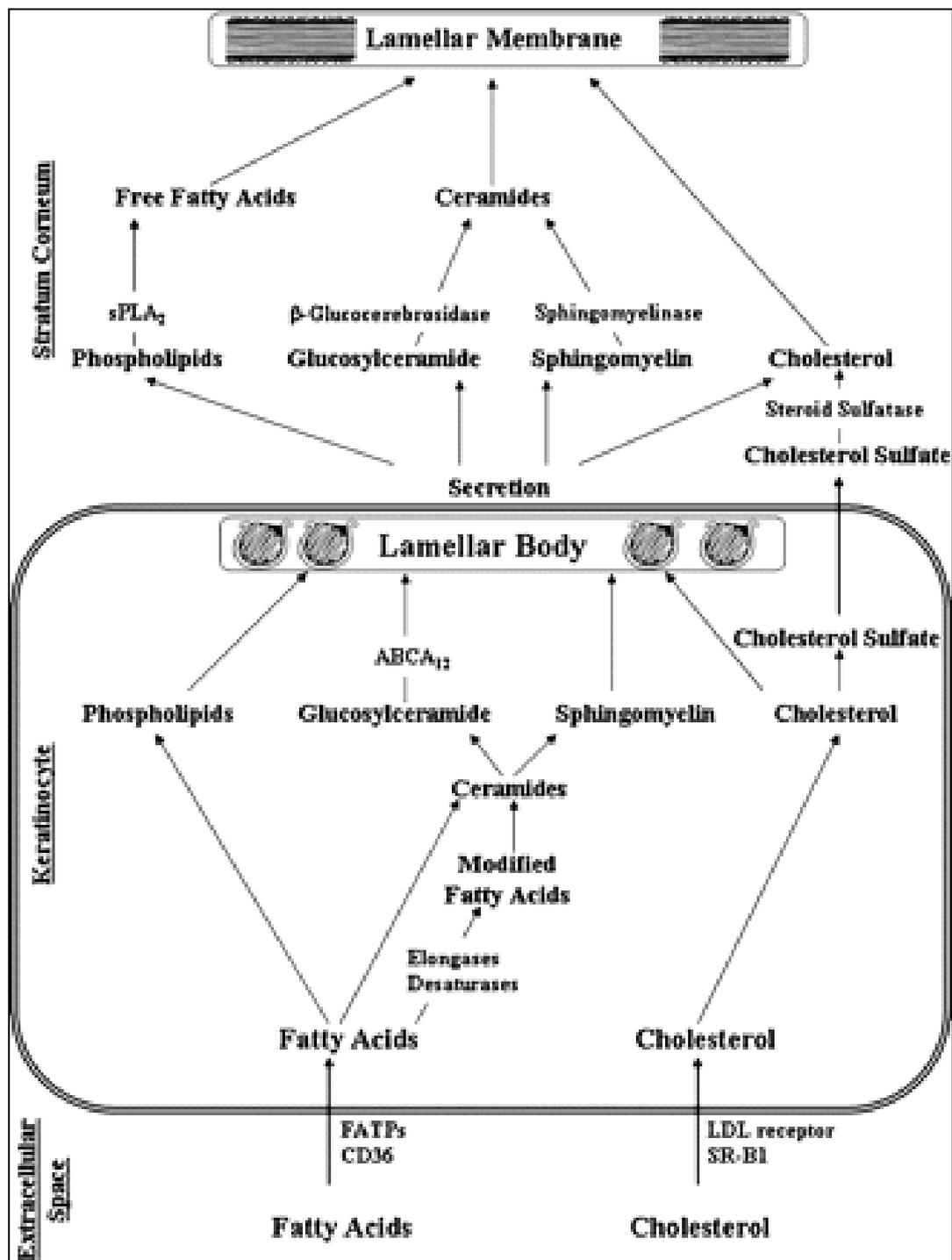


Figure II.B : Voies de formation des différents lipides des lamelles lipidiques extracellulaires du *Stratum Corneum*, constituant la barrière de perméabilité (d'après Feingold et Elias 2014).



SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes Maîtres de la Faculté et de mes
condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères, si j'y manque.

Peau et allergies

La constitution cellulaire et la physiologie de la peau permettent de mettre en évidence les relations entre les fonctions de défense mécanique et immunitaire de cet organe, qui nous protège des agressions quotidiennes de notre environnement.

La protection mécanique est assurée essentiellement par le *Stratum corneum*, qui correspond à la dernière couche cellulaire produite lors du processus de différenciation épidermique. La protection immunitaire est assurée par le système immunitaire cutané (SIC), constitué des différents acteurs de l'immunité innée.

La phase de sensibilisation correspond à l'engagement des mécanismes immunitaires innés qui amèneront à la production des cellules effectrices responsables des symptômes des allergies cutanées.

Comprendre le fonctionnement des systèmes de défense de la peau (Partie I) et le déroulement de la phase de sensibilisation (Partie II), permet d'établir une relation entre les deux (Partie III) dans le développement des dermatoses allergiques.

Des défauts de l'intégrité cutanée pourraient-ils ainsi faire le lit du développement de pathologies allergiques ?

Mots-clés : peau, allergies cutanées, système immunitaire cutané, phase de sensibilisation, immunité innée.

