



ELSEVIER

Disponible en ligne sur

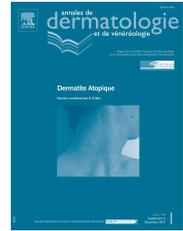
ScienceDirect

www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte

www.em-consulte.com



Physiopathologie de la dermatite atopique

Atopic dermatitis physiopathology

J. Waton

Département de dermatologie et allergologie, bâtiment Canton, hôpital Brabois,
54500 Vandœuvre lès-Nancy, France

MOTS-CLÉS

Dermatite atopique ;
Immunologie ;
Barrière
épidermique ;
Microbiote ;
Épigénétique

Résumé

La connaissance de la physiopathologie de la dermatite atopique (DA) a beaucoup progressé au cours des dernières années. Les anomalies de la barrière épidermique s'intègrent dans deux théories : « *inside out* » et « *outside in* ». Elles sont en lien avec des anomalies immunitaires complexes mais dont la compréhension de plus en plus précise permet d'entrevoir de nouvelles thérapeutiques. De plus la biodiversité environnementale, la diversité des microbiomes cutanés et les prédispositions génétiques orientent vers une nouvelle théorie beaucoup plus globale, « théorie de la biodiversité », intégrant l'épigénétique.

© 2017 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

KEYWORDS

Atopic dermatitis;
Immunology;
Epidermal barrier;
Microbiota;
Epigenetics

Summary

Our understanding of the physiopathology of atopic dermatitis has much improved over the recent years. Epidermal barrier alterations are integrated into 2 theories called *inside out* and *outside in*. They are related to complex immune abnormalities. Understanding their mechanism makes it possible to foresee new therapeutics. Moreover, environmental biodiversity, the diversity of cutaneous microbiota and genetic predispositions in atopic dermatitis lead to a new, more comprehensive theory, « the biodiversity theory », integrating epigenetics.

© 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

Correspondance :

E-mail : j.waton@chru-nancy.fr (J. Waton).

Introduction

De multiples hypothèses physiopathologiques se sont succédées au fil du temps pour tenter d'expliquer la genèse de la dermatite atopique (DA) : de la théorie hygiéniste à celle de la dérégulation de la balance lymphocytaire *T helper* (Th)1/Th2, en passant par la génétique avec les mutations de la filaggrine (FLG), amenant à l'hypothèse de déficit primitif de la fonction barrière... L'ensemble de ces anomalies commence à s'imbriquer pour révéler une physiopathologie complexe mais dont la compréhension est essentielle pour développer des thérapeutiques ciblées efficaces.

Anomalies de la barrière épidermique

La principale fonction de la peau est de lutter contre les agents physico-chimiques externes et les micro-organismes. Le *stratum corneum* est l'acteur principal de cette fonction barrière. La FLG et les protéines des jonctions serrées (JS) sont les composants les plus étudiés de la barrière cutanée. La FLG contribue au maintien du pH et de l'humidité ainsi qu'à la protection de la peau contre les agents pathogènes ; les JS, elles, contrôlent la perméabilité sélective de l'épiderme. Deux théories prennent en compte l'altération de la fonction barrière mais s'opposent pour tenter d'expliquer la physiopathologie de la DA : la théorie « *outside in* » et la théorie « *inside out* ».

Théorie *outside in*

L'hypothèse *outside in* est basée sur un défaut primaire de barrière cutanée entraînant une perte d'eau trans-épidermique, d'où la xérose et une plus grande pénétration des allergènes et des irritants et peut-être un risque accru de colonisation infectieuse. Certaines publications suggèrent que cette perturbation de la barrière épidermique peut déjà favoriser une réponse immunitaire de type 2, caractérisée par la production d'interleukine (IL)-4 et IL-13 [1]. Ces interleukines conduisent également à une diminution de l'expression de la FLG dans les kératinocytes [1]. L'identification des agents pathogènes par les cellules épithéliales se fait au moyen de récepteurs qui reconnaissent des motifs moléculaires caractéristiques des micro-organismes. On parle de *Pattern Recognition Receptor* (PRR) pour désigner ces récepteurs cellulaires capables de reconnaître des motifs moléculaires caractéristiques des agents pathogènes, motifs appelés *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMP). Les PRR reconnaissent également un certain nombre d'allergènes et jouent un rôle immunomodulateur important [2]. La cascade inflammatoire qui se produit en réponse à l'exposition aux allergènes conduit la cellule dendritique (CD) à une maturation et une différenciation et finalement à une inflammation à médiation lymphocytaire Th2 [3]. Sur ces éléments, certains suggèrent que la peau peut être l'organe initial de la sensibilisation aux allergènes dans l'atopie et cela pourrait expliquer les taux relativement

élevés d'autres maladies atopiques chez des sujets atteints de DA, par exemple 30 % d'association à l'asthme, 60 % à la rhinite allergique et 30 % aux allergies alimentaires chez les enfants de moins de 5 ans avec des DA modérées à sévères [3].

Cette hypothèse est renforcée par l'identification de mutations de la FLG, fortement associées à la DA [4]. Nous savons maintenant que la présence de ces mutations varie largement : présentes dans 40 % des DA au nord de l'Europe, elles sont rares chez les atopiques originaires d'Afrique [5]. La grande majorité des personnes ayant une mutation de la FLG ne porte qu'un allèle nul, et 40 % d'entre eux ne développent jamais de DA ; la plupart de ceux qui le font auront une DA tardive dans l'enfance. En revanche, les individus ayant deux allèles nuls vont développer une DA qui sera plus persistante [6]. Ces observations suggèrent qu'une seule mutation de la FLG n'est ni nécessaire ni suffisante pour provoquer la DA, mais peut être un des nombreux facteurs de risque de développement ou de persistance d'une DA. En outre, il existe une relation significative entre DA avec mutation de la FLG et allergie à l'arachide médiée par les immunoglobulines E (IgE), indiquant qu'une perméabilité cutanée accrue entraîne une exposition accrue aux allergènes [7]. Le facteur d'hydratation naturel (*Natural Moisturing Factor* [NMF]) diminue dans le *stratum corneum* des atopiques avec mutations de la FLG, et ce avec augmentation, dans la peau non en poussée, des cytokines de la famille de l'IL-1 (cytokines pro-inflammatoires) [8]. Par conséquent, les patients atteints de DA avec déficience de l'expression de la FLG ont un NMF diminué, une perte en eau insensible accrue et un pH plus élevé que les individus non atopiques, avec un risque accru de développer allergies, asthme et rhinite [9].

Dans la peau lésionnelle des patients atopiques, on observe une altération des JS avec par exemple une diminution significative d'expression de claudine 1 [10]. Il existe une relation inversement proportionnelle entre l'expression de claudine 1 et la présence de marqueurs de réponse immunitaire Th2, suggérant que cette protéine affecte la réponse immunitaire aux allergènes environnementaux potentiels [10].

Théorie *inside out*

Cette hypothèse affirme, au contraire de la précédente, que le principal dysfonctionnement dans la physiopathologie de la DA est immunitaire, activant les lymphocytes T de type Th2 caractérisés par la production d'IL-4 et d'IL-13. Des études récentes ont réaffirmé la prédominance de cytokines Th2 dans les lésions de DA, mais ont également identifié une expression plus modeste et variable de cytokines Th1, Th17 et Th22 [11]. Les cytokines Th22 peuvent induire certaines caractéristiques épidermiques de la DA, alors que les cytokines Th2 sont censées inhiber l'expression de peptides antimicrobiens épidermiques, de la FLG et d'autres protéines de la barrière épidermique. Par conséquent, dans ce modèle, les anomalies de l'épiderme sont consécutives aux anomalies immunologiques.

Download English Version:

<https://daneshyari.com/en/article/8711502>

Download Persian Version:

<https://daneshyari.com/article/8711502>

[Daneshyari.com](https://daneshyari.com)